

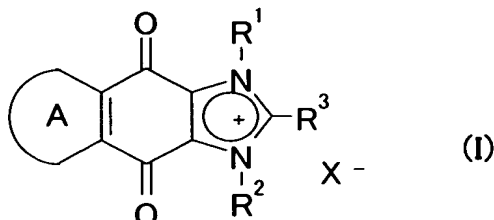
Abstract of JP2003-128548

### Technical Field

This invention relates to pharmaceutical composition which comprises the fused imidazolium derivative as an effective component, and which is useful for the treatment of cancers.

### Claim

1. A pharmaceutical composition which comprises the fused imidazolium derivative represented by the following general formula (I) as an effective component



(wherein symbols in the formula have the following meanings;

$R^1$  and  $R^2$ : the same or different from each other and each represents -(lower alkyl having one or more substituents selected from group B), -(lower alkenyl having one or more substituents selected from group B), -(lower alkynyl having one or more substituents selected from group B), -RinD, with the proviso that at least one of  $R^1$  and  $R^2$  is -(lower alkyl having one or more substituents selected from -OR<sup>a</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>-COR<sup>b</sup>, -O-lower alkylene-OR<sup>a</sup>, -O-lower alkylene-O-lower alkylene-OR<sup>a</sup>, -(heteroaryl which may have one or more substituents),

group B: -OR<sup>a</sup>, -SR<sup>a</sup>, -prodrug-formed OH, -O-lower alkylene-OR<sup>a</sup>, -O-lower alkylene-O-lower alkylene-OR<sup>a</sup>, -O-lower alkylene-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -O-lower alkylene-O-lower alkylene-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -O-lower alkylene-NR<sup>c</sup>-lower alkylene-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -OCO-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -SOR<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -NR<sup>c</sup>-lower alkylene-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -N(-lower alkylene-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>, -RinD, -NO<sub>2</sub>, -CN, -halogen, -CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>, -COO<sup>-</sup>, -CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>, -CONR<sup>a</sup>-O-R<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>-COR<sup>b</sup>, -NR<sup>a</sup>-CO-NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>, -OCOR<sup>a</sup> and -CO-R<sup>a</sup>,

$R^a$ ,  $R^b$  and  $R^c$ : the same or different from one another and each represents -H, -lower alkyl, -lower alkylene-RinD or -RinD,

RinD: -(five- to seven-membered saturated heterocyclic ring which may have one or more substituents), -(cycloalkyl which may have one or more substituents), -(cycloalkenyl which may have one or more substituents), -(aryl which may have one or more substituents) or -(heteroaryl which may have one or more substituents),

$R^3$ : -H or -(lower alkyl which may have one or more substituents), or  $R^2$  and  $R^3$  may together form a lower alkylene having from 3 to 6 carbon atoms which may be interrupted with O, S or NR<sup>4</sup> ( $R^4$ : -H or -lower alkyl),

ring A: aryl ring which may have one or more substituents or heteroaryl ring which may have one or more substituents, and

X: counter anion, with the proviso that X<sup>-</sup> does not exist when the substituent -COO<sup>-</sup> of the group B forms intramolecular salt with imidazolium cation,

with the proviso that compounds which  $R^1$  and  $R^2$  are both -(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>.) are excluded.

2. The pharmaceutical composition according to claim 1, wherein it is an anticancer agent.

3. The pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the fused imidazolium derivative is selected from

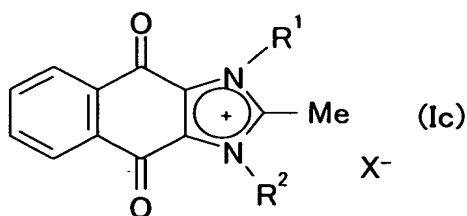
1-[(6-chloro-3-pyridyl)methyl]-3-(2-methoxyethyl)-2-methyl-4,9-dioxo-4,9-dihydro-1H-naphtho[2,3-d]imidazol-3-ium,  
1,3-bis(2-methoxyethyl)-2-methyl-4,9-dioxo-4,9-dihydro-1H-naphtho[2,3-d]imidazol-3-ium,  
3-(2-methoxyethyl)-2-methyl-4,9-dioxo-1-(2-pyrazinylmethyl)-4,9-dihydro-1H-naphtho[2,3-d]imidazol-3-ium,  
1-[3-(1H-4-imidazolyl)propyl]-3-(2-methoxyethyl)-2-methyl-4,9-dioxo-4,9-dihydro-1H-naphtho[2,3-d]imidazol-3-ium,  
3-(2-methoxyethyl)-2-methyl-1-[(5-methyl-2-pyrazinyl)methyl]-4,9-dioxo-4,9-dihydro-1H-naphtho[2,3-d]imidazol-3-ium,  
2-methyl-4,9-dioxo-1,3-bis(2-pyrazinylmethyl)-4,9-dihydro-1H-naphtho[2,3-d]imidazol-3-ium,  
1-[2-(2-methoxyethoxy)ethyl]-3-(2-methoxyethyl)-2-methyl-4,9-dioxo-4,9-dihydro-1H-naphtho[2,3-d]imidazol-3-ium,  
1-{2-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]ethyl}-3-(2-methoxyethyl)-2-methyl-4,9-dioxo-4,9-dihydro-1H-naphtho[2,3-d]imidazol-3-ium,  
1-(2-methoxyethyl)-2-methyl-4,9-dioxo-3-(3-pyridylmethyl)-4,9-dihydro-1H-naphtho[2,3-d]imidazol-3-ium,  
3-(2-methoxyethyl)-2-methyl-4,9-dioxo-1-(2-pyridylmethyl)-4,9-dihydro-1H-naphtho[2,3-d]imidazol-3-ium,  
3-(2-methoxyethyl)-2-methyl-4,9-dioxo-1-(4-pyridylmethyl)-4,9-dihydro-1H-naphtho[2,3-d]imidazol-3-ium,  
1-[(2-chloro-3-pyridyl)methyl]-3-(2-methoxyethyl)-2-methyl-4,9-dioxo-4,9-dihydro-1H-naphtho[2,3-d]imidazol-3-ium,  
1-[(2-hydroxy-4-pyridyl)methyl]-3-(2-methoxyethyl)-2-methyl-4,9-dioxo-4,9-dihydro-1H-naphtho[2,3-d]imidazol-3-ium,  
3-(2-methoxyethyl)-1-[(6-methoxy-3-pyridyl)methyl]-2-methyl-4,9-dioxo-4,9-dihydro-1H-naphtho[2,3-d]imidazol-3-ium,  
1-[(2-chloro-4-pyridyl)methyl]-3-(2-methoxyethyl)-2-methyl-4,9-dioxo-4,9-dihydro-1H-naphtho[2,3-d]imidazol-3-ium,  
1-(4-chlorobenzyl)-3-(2-methoxyethyl)-2-methyl-4,9-dioxo-4,9-dihydro-1H-naphtho[2,3-d]imidazol-3-ium,  
1-(4-fluorobenzyl)-3-(2-methoxyethyl)-2-methyl-4,9-dioxo-4,9-dihydro-1H-naphtho[2,3-d]imidazol-3-ium, and  
1,3-bis(2-methoxyethyl)-2-methyl-5-nitro-4,9-dioxo-4,9-dihydro-1H-naphtho[2,3-d]imidazol-3-ium  
3-(2-methoxyethyl)-2-methyl-4,9-dioxo-1-(5-thiazolylmethyl)-4,9-dihydro-1H-naphtho[2,3-d]imidazol-3-ium,  
3-(2-methoxyethyl)-2-methyl-4,9-dioxo-1-(4-pyrimidinylmethyl)-4,9-dihydro-1H-naphtho[2,3-d]imidazol-3-ium,  
or tautomers thereof and their salts with halogen ions.

## USE

The composition is used as an anticancer agent for treating lymphomas and cancer of skin, bladder, breast, uterus, ovary, prostate, lung, colon, pancreas and stomach and renal carcinoma.

**EXAMPLE**

【Table 16】



Ex	-R <sup>1</sup>	-R <sup>2</sup>	X	Sal	Sy	Dat
21	-Bn	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	Cl	-	1	F-: 346 N1: 2.88(3H,s), 3.86(2H,t), 4.75(2H,t), 6.02(2H,s), 7.3-7.5(5H,m), 7.9-8.3(4H,m)
22	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	Cl	-	1	F-: 328 N1: 2.89(3H,s), 3.24(6H,s), 3.78(4H,t), 4.87(4H,t), 7.9-8.1(2H,m), 8.1-8.3(2H,m)
23	-CH <sub>2</sub> (Py4)	-Bn	Cl	HCl	1	F: 394
24	-CH <sub>2</sub> (Py3)	-Bn	Cl	HCl	1	F: 394
25	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	Cl	-	1	F: 375
26	-CH <sub>2</sub> Th	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	Cl	-	1	F: 367
27	-CH <sub>2</sub> Fu	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	Cl	-	1	F: 351
28	-CH <sub>2</sub> Pyr	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	Cl	-	1	F: 363 N1: 2.8-3.2(6H,m), 3.84(2H,t), 4.92(2H,t), 6.19(2H,s), 7.8-8.0(2H,m), 8.0-8.2(2H,m), 8.52(1H,dd), 8.62(1H,d), 8.92(1H,d)
29	-CH <sub>2</sub> Qu	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	Cl	HCl	1	F: 412
30	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (Py2)	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	Cl	HCl	1	F: 376
31	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (Py3)	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	Cl	HCl	1	F: 376
32	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (Py4)	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	Cl	HCl	1	F: 376
33	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ln	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	Cl	-	1	F: 414
34	-CH <sub>2</sub> Dio	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	Cl	-	1	F: 405
35	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> lm	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	Cl	HCl	1	F: 379 N1: 2.3-2.6(2H,m), 2.98(3H,s), 3.27(3H,s), 3.79(2H,t), 4.45(2H,t), 4.76(2H,t), 4.86(2H,t), 7.73(1H,d), 7.95(1H,d), 7.9-8.1(2H,m), 8.1-8.3(2H,m), 9.40(1H,s), 15.14(1H,br)
36	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> lm	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	Cl	HCl	1	F: 365 N1: 2.71(3H,s), 3.26(3H,s), 3.34(2H,t), 3.79(2H,t), 4.81(2H,t), 5.00(2H,t), 7.50(1H,s), 7.9-8.1(2H,m), 8.1-8.3(2H,m), 9.04(1H,s), 14.76(1H,br), 15.49(1H,br)
37	-CH <sub>2</sub> Bim	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	Cl	HCl	1	F: 401

Sal: salt; Sy: synthesis method (each numeral indicates the example number, showing that the compound was synthesized by the same method of this example); -: does not exist; Dat: physicochemical properties {F: FAB-MS (M)+; F-: FAB-MS (M - H)-; N1: 1H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS internal standard) characteristic peaks  $\delta$  ppm}; Pyr: 2-pyrazinyl

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2003-128548

(P2003-128548A)

(43)公開日 平成15年5月8日(2003.5.8)

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	キーワード(参考)
A 6 1 K 31/4184		A 6 1 K 31/4184	4 C 0 6 3
31/422		31/422	4 C 0 6 5
31/4245		31/4245	4 C 0 7 1
31/427		31/427	4 C 0 8 6
31/437		31/437	
審査請求 有 請求項の数 3 O L (全 27 頁) 最終頁に続く			

(21)出願番号	特願2002-230691(P2002-230691)	(71)出願人	00006677 山之内製薬株式会社 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号
(22)出願日	平成14年8月8日(2002.8.8)	(72)発明者	松久 彰 茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株 式会社内
(31)優先権主張番号	特願2001-243397(P2001-243397)	(72)発明者	木野山 功 茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株 式会社内
(32)優先日	平成13年8月10日(2001.8.10)	(74)代理人	100089200 弁理士 長井 省三 (外2名)
(33)優先権主張国	日本 (J P)		
		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 縮合イミダゾリウム誘導体を含む医薬組成物

(57)【要約】

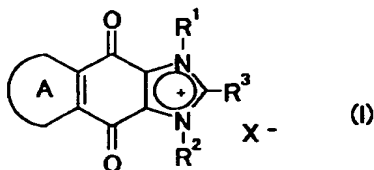
【課題】 医薬、殊に固形癌やリンパ腫などの癌の治療剤の提供。

【解決手段】 置換基を有するアルキル基で1位及び／又は3位が置換されたことを特徴とする、アリアル環又はヘテロアリアル環と縮合したイミダゾリウム誘導体を有効成分として含有する本発明医薬組成物は、良好な抗腫瘍活性を有するとともに低毒性であり、安全域の広い抗癌剤である。従って、全ての固形癌及びリンパ腫、特には、皮膚癌、膀胱癌、乳癌、子宮癌、卵巣癌、前立腺癌、肺癌、大腸癌、脾癌、腎癌、胃癌などの腫瘍の治療に有用である。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式(1)で示される縮合イミダゾリウム誘導体を有効成分として含有する医薬組成物。

【化1】



(式中の記号は以下の意味を示す。)

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>：同一又は異なって、－(B群から選択される1以上の置換基を有していてもよい低級アルキル)、－(B群から選択される1以上の置換基を有していてもよい低級アルケニル)、－(B群から選択される1以上の置換基を有していてもよい低級アルキニル)又は－R<sup>inD</sup>、但し、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>の少なくとも一方が、－OR<sup>a</sup>、－NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、－NR<sup>a</sup>－COR<sup>b</sup>、－O－低級アルキレン－OR<sup>a</sup>、－O－低級アルキレン－O－低級アルキレン－OR<sup>a</sup>及び－(置換基を有していてもよいヘテロアリール)からなる群から選択される1以上の置換基を有する低級アルキルである。

B群：－OR<sup>a</sup>、－SR<sup>a</sup>、－プロドラッグ化されたOH、－O－低級アルキレン－OR<sup>a</sup>、－O－低級アルキレン－O－低級アルキレン－OR<sup>a</sup>、－O－低級アルキレン－NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、－O－低級アルキレン－O－低級アルキレン－NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、－O－低級アルキレン－NR<sup>c</sup>－低級アルキレン－NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、－OCO－NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、－SOR<sup>a</sup>、－SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、－SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、－NR<sup>a</sup>－SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、－NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、－NR<sup>c</sup>－低級アルキレン－NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、

－N(－低級アルキレン－NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>)<sub>2</sub>、－R<sup>inD</sup>、－NO<sub>2</sub>、－CN、－ハロゲン、－CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、－COO<sup>-</sup>、－CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、－CONR<sup>a</sup>－O－R<sup>b</sup>、－NR<sup>a</sup>－COR<sup>b</sup>、－NR<sup>a</sup>－CO－NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、－OCOR<sup>a</sup>及び－CO－R<sup>a</sup>。

R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>及びR<sup>c</sup>：同一又は異なって、－H、－低級アルキル、－低級アルキレン－R<sup>inD</sup>、又は－R<sup>inD</sup>。  
R<sup>inD</sup>：－(1以上の置換基を有していてもよい5乃至7員飽和複素環)、－(1以上の置換基を有していてもよいシクロアルキル)、－(1以上の置換基を有していてもよいシクロアルケニル)、－(1以上の置換基を有していてもよいアリール)又は－(1以上の置換基を有していてもよいヘテロアリール)。R<sup>3</sup>：－H又は－(1以上の置換基を有していてもよい低級アルキル)、又は、R<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>が一体となって、O、SまたはNR<sup>4</sup>(R<sup>4</sup>：－H又は－低級アルキル)で中断されていてもよい、炭素数3乃至6の低級アルキレンを形成してもよい。

A環：1以上の置換基を有していてもよいアリール環又

は1以上の置換基を有していてもよいヘテロアリール環。

X<sup>-</sup>：カウンターアニオン、但し、B群の置換基－COO<sup>-</sup>とイミダゾリウムカチオンが分子内塩を形成するときは、X<sup>-</sup>は存在しない。但し、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が共に－(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>である化合物を除く。)。

【請求項2】 抗癌剤である請求項1記載の医薬組成物。

【請求項3】 縮合イミダゾリウム誘導体が、1-[(6-クロロ-3-ピリジル)メチル]-3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、1,3-ビス(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-1-(2-ピラジニルメチル)-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、1-[3-(1H-4-イミダゾリル)プロピル]-3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-1-[(5-メチル-2-ピラジニル)メチル]-4,9-ジオキソ-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、2-メチル-4,9-ジオキソ-1,3-ビス(2-ピラジニルメチル)-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、1-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]-3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、1-[2-[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]エチル]-3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-3-(3-ピリジルメチル)-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-1-(2-ピリジニルメチル)-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-1-(4-ピリジニルメチル)-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、1-[(2-クロロ-3-ピリジル)メチル]-3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、1-[(2-ヒドロキシ-4-ピリジル)メチル]-3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、3-(2-メトキシエチル)-1-[(6-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-2-メチル-4,9-ジオキソ-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、1-[(2-クロロ-4-ピリジル)メチル]-3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、1-(4-フルオロベンジル)-3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-4,9-ジヒドロ-1H-ナ

20

30

40

50

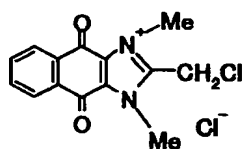
フト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、1,3-ビス(2-メトキシエチル)-2-メチル-5-ニトロ-4,9-ジオキソ-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-1-(5-チアゾリルメチル)-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-1-(4-ピリミジニルメチル)-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、又はこれらの互変異性体と、ハロゲンイオンとの塩である請求項1又は2記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

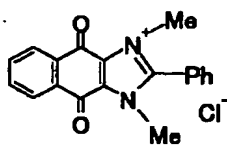
【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、殊に抗癌剤として有用な医薬組成物に関する。

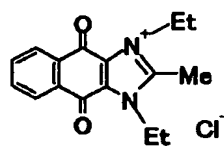
【0002】



化合物 I (KP-1)



化合物 II



化合物 III (KP-3)

(式中、Etはエチル、Meはメチル及びPhはフェニルをそれぞれ示す。以下同様。)

J. Med. Chem., 7(3), 362-364 (1964)には、後記本発明の一般式(I)において、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が共に低級アルキルであるか、一方が低級アルキレンー(1以上の置換基を有していてもよいアリール)であり、他方が、-CH<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>、又はフェニル基である化合物、又は、一方が低級アルキレンーCOO- (1以上の置換基を有していてもよいアリール)であり、他方が、-CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>又は-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>、である抗菌作用を有する化合物の記載がある。本発明の後記一般式(I)の化合物は、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>の少なくとも一方が、特定の置換基を有する低級アルキル基である点で、本文献に記載された化合物とは構造を異にする。特開平3-258765号公報には、染料の原料あるいは医薬として用いられる特定のナフトイミダゾリウム塩の新規な合成法が開示される。但し、抗癌剤の用途については記載がない。当該明細書中には、本願の一般式(I)においてR<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が共に-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>である化合物について具体的記載があるが、本発明は当該化合物を包含しない。

【0003】更に、J. Org. Chem. USSR, 1, 1479-85 (1965)、特開平3-258765号公報及び特開平6-59371号公報等に、後記本発明の一般式(I)において、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が共に低級アルキル基である4,9-ジオキソナフト[2,3-d]イミダゾリウム誘導体が開示されている。しかし、これらの化合物の医薬用途については開示が無い。

【0004】

【従来の技術】Khim.-Farm. Zh., 32(6), 10-11 (1998)には、後記本発明の一般式(I)で示される化合物と同じ縮合イミダゾリウム骨格を有する、下記化合物I(本願明細書中ではKP-1と略記)、化合物II及び化合物III

(本願明細書中ではKP-3と略記)の合成と、癌細胞を移植した動物モデルにおける癌増殖阻害作用が記載されている。後記本発明の一般式(I)の化合物は、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>の少なくとも一方が、特定の置換基を有する低級アルキル基である点で、本文献に記載された化合物とは構造を異にする。また、後記実施例3の毒性試験の結果、本文献記載の化合物KP-1及びKP-3は毒性が高く、また、実施例2の薬理試験の結果、KP-3は有意な癌増殖抑制活性を示さなかった。

【化2】

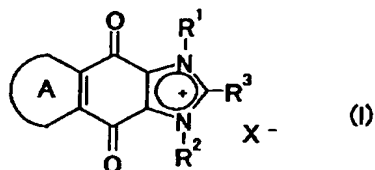
【発明が解決しようとする課題】良好な抗癌作用を有し、しかも低毒性である抗癌剤の創製が、今なお切望されている。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者等は、副作用の少ない抗癌剤につき鋭意検討した結果、置換基を有するアルキル基で1位及び又は3位が置換されたことを特徴とする、アリール環又はヘテロアリール環と縮合したイミダゾリウム誘導体が良好な抗腫瘍活性を有するとともに低毒性であり、安全域の広い抗癌剤となりうることを知見して、本発明を完成したものである。

【0006】即ち、本発明は、下記一般式(I)で示される縮合イミダゾリウム誘導体を有効成分として含有する医薬組成物、殊に抗癌剤に関する。

【化3】



(式中の記号は以下の意味を示す。)

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>: 同一又は異なって、-(B群から選択される1以上の置換基を有していてもよい低級アルキル)、-(B群から選択される1以上の置換基を有していてもよい低級アルケニル)、-(B群から選択される1以上の置換基を有していてもよい低級アルキニル)又は-R<sup>i</sup>ind、但し、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>の少なくとも一方が、-OR<sup>a</sup>、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>-COR<sup>b</sup>、-O-低級アルキ

レン-OR<sup>a</sup>、-O-低級アルキレン-O-低級アルキレン-OR<sup>a</sup>及び-（置換基を有していてもよいヘテロアリアル）からなる群から選択される1以上の置換基を有する低級アルキルである。

B群：-OR<sup>a</sup>、-SR<sup>a</sup>、-プロドラッグ化されたOH、-O-低級アルキレン-OR<sup>a</sup>、-O-低級アルキレン-O-低級アルキレン-OR<sup>a</sup>、-O-低級アルキレン-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-O-低級アルキレン-O-低級アルキレン-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-O-低級アルキレン-NR<sup>c</sup>-低級アルキレン-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-OCO-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-SO<sup>10</sup> R<sup>a</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-NR<sup>c</sup>-低級アルキレン-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-N（低級アルキレン-NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>）<sub>2</sub>、-R in D、-NO<sub>2</sub>、-CN、-ハロゲン、-CO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>、-COO<sup>-</sup>、-CONR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>、-CONR<sup>a</sup>-O-R<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>-COR<sup>b</sup>、-NR<sup>a</sup>-CO-NR<sup>b</sup>R<sup>c</sup>、-OCOR<sup>a</sup>及び-CO-R<sup>a</sup>。

R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>及びR<sup>c</sup>：同一又は異なって、-H、-低級アルキル、-低級アルキレン-R in D、又は-R in D。

R in D：-（1以上の置換基を有していてもよい5乃至7員飽和複素環）、-（1以上の置換基を有していてもよいシクロアルキル）、-（1以上の置換基を有していてもよいシクロアルケニル）、-（1以上の置換基を有していてもよいアリアル）又は-（1以上の置換基を有していてもよいヘテロアリアル）。R<sup>3</sup>：-H又は-（1以上の置換基を有していてもよい低級アルキル）、又は、R<sup>2</sup>とR<sup>3</sup>が一体となって、O、SまたはNR<sup>4</sup>（R<sup>4</sup>：-H又は-低級アルキル）で中断されていてもよい、炭素数3乃至6の低級アルキレンを形成してもよい。30

A環：1以上の置換基を有していてもよいアリアル環又は1以上の置換基を有していてもよいヘテロアリアル環。

X<sup>-</sup>：カウンターアニオン、但し、B群の置換基-COO<sup>-</sup>とイミダゾリウムカチオンが分子内塩を形成するときは、X<sup>-</sup>は存在しない。但し、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が共に-（CH<sub>2</sub>）<sub>2</sub>OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>である化合物を除く。以下同様。）

#### 【0007】

【発明の実施の形態】本発明の医薬組成物をさらに説明する。本明細書中、「低級」なる語は、炭素数1〜6個の直鎖状又は分枝状の炭化水素鎖を意味する。「低級アルキル」としては、好ましくは炭素数1乃至4個のアルキル基であり、特に好ましくはメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル及びイソブチル基である。「低級アルケニル」としては、好ましくは、ビニル、アリル、1-プロペニル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル基である。「低級アルキニル」としては、好ましくは、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-メチル-2-プロピニル基である。また、「低級アルキレン」としては、好ましくは、メチレン、エチレン、トリメチレン及び2, 2-ジメチルトリメチレン基である。

【0008】「アリアル」としては、芳香族炭化水素環基を意味し、炭素数6乃至14個のアリアル基が好ましく、好ましくはフェニル、ナフチル、フルオレニル基である。また、A環における「アリアル環」としては、前記アリアル基を形成する環であり、好ましくは、ベンゼン及びナフタレン環である。「ヘテロアリアル」としては、N、S、Oから選択されるヘテロ原子を1乃至4個含有する5乃至6員単環ヘテロアリアル基、並びにこれらがベンゼン環若しくは5乃至6員単環ヘテロアリアルと縮合した2環式ヘテロアリアル基であり、部分的に飽和されていてもよい。また、N原子を含む場合は、N-オキシドを形成していてもよい。ここに、5乃至6員単環ヘテロアリアルとしては、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル基が好ましく、2環式ヘテロアリアルとしては、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾイミダゾリル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、ベンゾジオキサソリル、インドリジニル、イミダゾピリジニル基が好ましい。部分飽和ヘテロアリアルとしては、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル基等が挙げられる。更に好ましくは、フリル、チエニル、イミダゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾジオキサソニル及びキノリル基であり、特に好ましくは、ピリジル、ピラジニル及びピリミジニル基である。A環におけるヘテロアリアル環としては、上記ヘテロアリアル基を形成する環であり、好ましくは5乃至6員単環ヘテロアリアル環であり、更に好ましくは、チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピリジン、ピラジン及びピリミジン環である。「シクロアルキル」としては、好ましくは炭素数3〜10個のシクロアルキル基であり、特に好ましくはシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびアダマンチル基である。「シクロアルケニル」としては、好ましくは炭素数3〜8個のシクロアルケニル基であり、特に好ましくはシクロペンテニル及びシクロヘキセニル基である。「カウンターアニオン」としては、イミダゾリウムカチオンのカウンターアニオンとして製薬学的に許容されるアニオンであり、好ましくは、ハロゲンイオン、有機スルホン酸イオン（例えば、メタ

ンスルホン酸イオン、エタンスルホン酸イオン、ベンゼンスルホン酸イオン、トルエンスルホン酸イオン等)、酢酸イオン、トリフルオロ酢酸イオン、炭酸イオン、硫酸イオン等の、1価若しくは2価のアニオンが挙げられ、特に好ましくはハロゲンイオンである。「ハロゲン」としては、F、Cl、Br及びI原子が挙げられ、「ハロゲンイオン」としては、これらのアニオンである。「ハロゲノ低級アルキル」としては、前記ハロゲンが1以上置換した前記低級アルキルであり、好ましくは $-CF_3$ である。「5乃至7員飽和複素環」は、N、S、Oから選択されるヘテロ原子を1乃至4個含有する5乃至7員単環飽和複素環若しくはその架橋環である。好ましくは、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラン、ピロリジニル、ピペラジニル、アゼパニル、ジアゼパニル、キヌクリジニル、ピペリジニル及びモルホリニル基である。

【0009】「 $\alpha$ -プロドラッグ化されたOH」とは、生体内で親化合物(元のヒドロキシ化合物)に還元される可逆的なプロドラッグ誘導体を形成した基であり、例えば、Prog. Med., 5, 2157-2161 (1985)に記載される基である。好ましくは、 $-OCO-$ 置換基を有していてもよい低級アルキレン $-COOR$ (RはH又は低級アルキルを示す、以下同様)、 $-OCO-$ 置換基を有していてもよい低級アルケニレン $-COOR$ 、 $-OCO-$ 置換基を有していてもよいアリール、 $-OCO$ 低級アルキレン $-O-$ 低級アルキレン $-COOR$ 、 $-OCO-CO-R$ 、 $-OCO-$ 置換基を有していてもよい低級アルキル、 $-OSO_2-$ 置換基を有していてもよい低級アルキレン $-COOR$ 、 $-O-$ フタリジル、5-メチル-1,3-ジオキソレン-2-オン-4-イル-メチルオキシ等が挙げられる。 $-(1$ 以上の置換基を有していてもよい5乃至7員単環飽和複素環)、 $-(1$ 以上の置換基を有していてもよいシクロアルキル)、 $-(1$ 以上の置換基を有していてもよいシクロアルケニル)、 $-(1$ 以上の置換基を有していてもよいアリール)又は $-(1$ 以上の置換基を有していてもよいヘテロアリール)における置換基としては、好ましくは下記C群から選択される1~4個の置換基である。C群: 低級アルキル、ハロゲン、ハロゲノ低級アルキル、 $-OR^a$ 、 $-O-$ 低級アルキレン $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CO_2R^a$ 、 $-CO-NR^aR^b$ 、 $-COR^a$ 、 $-NR^a-COR^b$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、低級アルキレン $-NR^aR^b$ 、アリール、ヘテロアリール、低級アルキレン $-$ アリール及び $-OCO-R^a$ (式中、 $R^a$ 及び $R^b$ は前記と同様の意味を示す)。前記C群中、更に好ましい基は、低級アルキル、ハロゲン、ハロゲノ低級アルキル、 $-OH$ 、 $-O-$ 低級アルキル、 $-O-$ 低級アルキレン $-OH$ 、 $-O-$ 低級アルキレン $-O-$ 低級アルキル、低級アルキレン $-NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH-$ 低級アルキル、 $-N$ (低級アルキル) $_2$ 、 $-CO$

$_2H$ 、 $-CO_2-$ 低級アルキル、 $-CO-NH_2$ 、 $-SO_2-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 及びアリールである。A環における「1以上の置換基を有していてもよいアリール環」又は「1以上の置換基を有していてもよいヘテロアリール環」における置換基としては、好ましくは、前記C群の基が挙げられ、更に好ましい基も前記と同様である。特に好ましくは $-NO_2$ である。 $R^3$ の「1以上の置換基を有していてもよい低級アルキル」における置換基としては、特に制限は無いが、好ましくは前記B群の置換基であり、更に好ましくは、 $-ハロゲン$ 、 $-OR^a$ 、 $-SR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NO_2$ 及び $-CN$ である。なお、前記B群並びにC群において、 $R^a$ 、 $R^b$ 及び $R^c$ を用いて示した基としては、 $R^a$ 、 $R^b$ 及び $R^c$ が $-H$ 又は低級アルキルである基がより好ましい。「 $R^2$ と $R^3$ が一体となって、O、Sまたは $NR^4$ ( $R^4: -H$ 又は低級アルキル)で中断されていてもよい、炭素数3乃至6の低級アルキレンを形成し」とは、 $R^2$ と $R^3$ が形成するO、Sまたは $NR^4$ で中断されていてもよい低級アルキレン鎖(好ましくは、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_2OCH_2-$ 及び $-(CH_2)_2N(Me)CH_2-$ )と、イミダゾール環のN及びC原子が一体となって5乃至8員ヘテロ環を形成することを意味する。

【0010】本発明医薬組成物の有効成分である化合物(I)において、 $R^1$ 及び $R^2$ の少なくとも一方が、 $-OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-NR^a-COR^b$ 、 $-O-$ 低級アルキレン $-OR^a$ 、 $-O-$ 低級アルキレン $-O-$ 低級アルキレン $-OR^a$ 及び $-(C$ 群から選択される1以上の置換基を有していてもよいヘテロアリール)からなる群から選択される1以上の置換基を有する低級アルキルである化合物は、癌細胞特異的な増殖抑制作用に加えて癌の退縮作用をも有しており、新しいタイプの副作用の低い抗癌剤となりうるものである。殊に、 $R^1$ 及び $R^2$ の少なくとも一方、好ましくは両方が同一又は異なって、 $-OR^a$ 及び $-(C$ 群から選択される1以上の置換基を有していてもよいヘテロアリール)からなる群から選択される1以上の置換基を有する低級アルキルである化合物は高い抗癌活性と安全性を具備する化合物として有用である。従って、本発明医薬組成物の有効成分である化合物(I)中、好ましい化合物群は以下の通りである。

(1)  $R^1$ 及び $R^2$ の少なくとも一方が、C群から選択される1以上の置換基を有していてもよい、(フリル、チエニル、イミダゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾジオキソニル及びキノリル基)から選択されるヘテロアリール基で置換された低級アルキルである化合物。

(2)  $R^1$ 及び $R^2$ の一方が $-O-$ 低級アルキルで置換された低級アルキルであり、他方が、 $-O-$ 低級アルキレン $-O-$ 低級アルキル、 $-O-$ 低級アルキレン $-O-$ 低級アルキレン $-O-$ 低級アルキル、 $-(C$ 群から選択さ

10

20

30

40

50



れる1以上の置換基を有していてもよいアリール)、  
(C群から選択される1以上の置換基を有していてもよいヘテロアリール)及び-O-低級アルキルからなる群から選択される1つの置換基を有する低級アルキルである化合物。

(3) R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>の一方が-O-低級アルキルで置換された低級アルキルであり、他方が、  
(C群から選択される1以上の置換基を有していてもよい、ピリジル、ピラジニル及びピリミジニル基から選択されるヘテロアリール)で置換された低級アルキルである化合物。

(4) 前記(1)～(3)の化合物において、R<sup>3</sup>がメチル基であり、A環が-NO<sub>2</sub>で置換されていてもよいベンゼン環であり、かつ、X<sup>-</sup>がハロゲンイオンである化合物。

本発明医薬組成物の有効成分である化合物(1)中、特に好ましい化合物は、

(製造例3) 1-[(6-クロロ-3-ピリジル)メチル]-3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、

(製造例22) 1,3-ビス(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、

(製造例28) 3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-1-(2-ピラジニルメチル)-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、

(製造例35) 1-[3-(1H-4-イミダゾリル)プロピル]-3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、

(製造例42) 3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-1-[(5-メチル-2-ピラジニル)メチル]-4,9-ジオキソ-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、

(製造例43) 2-メチル-4,9-ジオキソ-1,3-ビス(2-ピラジニルメチル)-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、

(製造例48) 1-[2-(2-メトキシエトキシ)エチル]-3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、

(製造例49) 1-[2-[2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ]エチル]-3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、

(製造例51) 1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-3-(3-ピリジルメチル)-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、

(製造例52) 3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-1-(2-ピリジルメチル)-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト

[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、

(製造例53) 3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-1-(4-ピリジルメチル)-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、

(製造例55) 1-[(2-クロロ-3-ピリジル)メチル]-3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、

(製造例56) 1-[(2-ヒドロキシ-4-ピリジル)メチル]-3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、

(製造例57) 3-(2-メトキシエチル)-1-[(6-メトキシ-3-ピリジル)メチル]-2-メチル-4,9-ジオキソ-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、

(製造例63) 1-[(2-クロロ-4-ピリジル)メチル]-3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、

(製造例68) 1-(4-クロロベンジル)-3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、

(製造例78) 1-(4-フルオロベンジル)-3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、

(製造例87) 1,3-ビス(2-メトキシエチル)-2-メチル-5-ニトロ-4,9-ジオキソ-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、

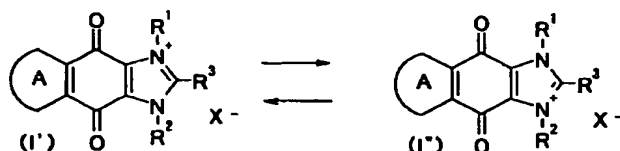
(製造例102) 3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-1-(5-チアゾリルメチル)-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム

(製造例103) 3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-1-(4-ピリミジニルメチル)-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム、

若しくはこれらの互変異性体と、ハロゲンイオンとの塩である。中でも、製造例28, 51, 53, 56, 57及び103の化合物のハロゲンイオンとの塩が最も好ましい。

【0011】本発明医薬組成物の有効成分である化合物(1)は、カチオンの非局在化による下式で示される互変異性体を有しており、本発明にはこれらの異性体の分離したもの、あるいは混合物が包含される。よって、本明細書中、1H-イミダゾール-3-イウム誘導体として表記された化合物は、互変異性体である3H-イミダゾール-1-イウム誘導体、並びに両異性体の混合物を包含する。なお、化合物(1)が置換基-COO<sup>-</sup>を有し、イミダゾリウムカチオンと分子内塩を形成するときは、X<sup>-</sup>は存在しない。

【化4】

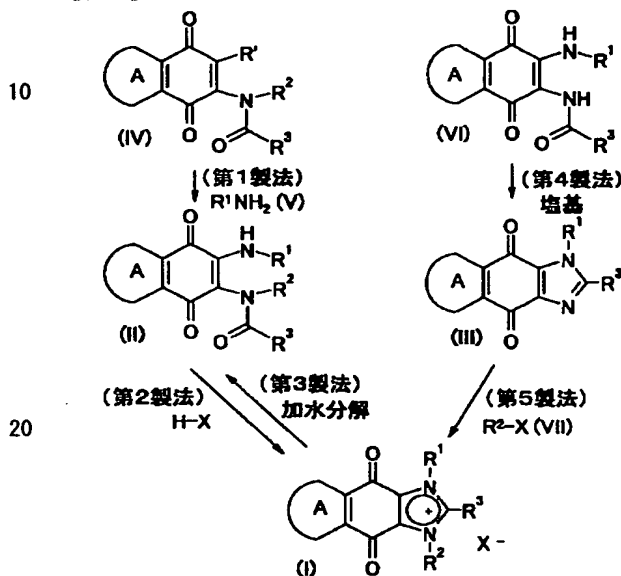


化合物 (I) は前記カウンターアニオンとの塩以外に置換基の種類によっては塩を形成する場合があります、化合物 (I) にはこれらの塩も包含される。ここに、塩としては製薬学的に許容される塩であれば、特に制限はないが、酸付加塩としては、具体的には塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩等が挙げられ、塩基との塩としては、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の金属を含む無機塩基、あるいはメチルアミン、エチルアミン、エタノールアミン、リジン、オルニチン等の有機塩基との塩やアンモニウム塩等が挙げられる。本発明医薬組成物の有効成分である化合物 (I) は置換基の種類によっては、幾何異性体や互変異性体が存在する場合がありますが、化合物 (I) にはこれらの異性体の分離したもの、あるいは混合物が包含される。更に化合物 (I) は、不斉炭素原子を有する場合があります、不斉炭素原子に基づく異性体が存在する。化合物 (I) はこれら光学異性体の混合物や単離されたものを包含する。また、化合物 (I) は、置換基の種類によっては、N-オキシドを形成する場合もあり、これらのN-オキシド体も化合物 (I) に包含される。更に化合物 (I) はその各種の水和物や溶媒和物及び結晶多形の物質をも包含する。

【0012】（製造法）本発明医薬組成物の有効成分である化合物 (I) は文献記載の方法、例えば、J. Org. Chem. USSR, 1, 1479-85 (1965)、J. Med. Chem., 7 (3), 362-364 (1964) や特開平 3-258765 号公報等に記載された方法と同様の方法を用いて、あるいは当業者に公知の方法を適用して容易に製造することができる。なお、官能基の種類によっては、当該官能基を原料ないし中間体の段階で適当な保護基、すなわち容易に当該官能基に転化可能な基に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。しかるのち、必要に応じて保護基を除去し、所望の化合物を得ることができる。このような官能基としては例えばアミノ基、水酸基、カルボキシル基等を挙げることができ、それらの保護基としては例えばグリーン (Greene) 及びウツス (Wuts) 著、「Protective Groups in Organic Synthesis」、第2版に記載の保護基を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜用いればよい。以下に代表的な製造方法を説明する。

【0013】

【化5】



(式中、 $R^1$  は水素、メトキシ、又はハロゲン基、 $H-X$  はアニオンを形成する酸（好ましくは、フッ化水素、塩化水素、臭化水素、ヨウ化水素、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸等）を意味する。以下同様。)

【0014】第1製法

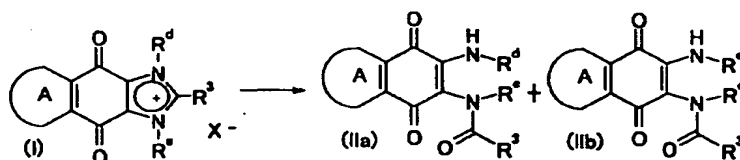
化合物 (II) は、常法により、化合物 (IV) にアミン類 (V) を反応させることにより製造することができる。反応は、例えば、Chem. Pharm. Bull., 44(6), 1181-1187 (1996)、Tetrahedron. Lett., 39(42), 7677-7678 (1998) 等に記載の方法を適用して製造することができ、適当な不活性溶媒（例えばベンゼン等）中、反応対応量の化合物 (IV) 及び (V) 又はいずれか一方を過剰量用い、必要に応じ、酸捕捉剤として適当な無機塩基（炭酸カリウム等）又は有機塩基（トリエチルアミン等）を使用して、常温乃至加温下にて行うのが有利である。

第2製法

化合物 (I) は、常法により、化合物 (II) を環化及び四級塩化することにより製造することができる。反応は、例えば、J. Org. Chem. USSR, 1, 1479-85 (1965) 記載の方法を適用して行うことができ、適当な不活性溶媒（例えばアルコール系溶媒等）中、反応対応量又は過剰量の酸を用い、常温乃至加温下にて行うのが有利である。

【0015】第3製法

【化6】



(式中、 $R^d$ 及び $R^e$ は、 $R^1$ 及び $R^2$ に定義された任意の基を示す。)

【0016】化合物(I)を常法により加水分解することにより、2種の化合物(IIa)及び(IIb)を得ることができる。得られた化合物を、更に周知の基の修飾反応に付して所望の化合物(I)の製造中間体とすることができる。加水分解反応は、例えば、J. Med. Chem., 7 (3), 362-364 (1964)等に記載の方法を適用でき、水及び適当な不活性溶媒(例えばエタノール等)中、反応対応量又は過剰量の塩基を用い、常温乃至加温下にて行うのが有利である。ここに、塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等が挙げられる。

#### 【0017】第4製法

化合物(III)はJ. Med. Chem., 39(7), 1447-1451 (1996)等に記載された方法に沿って、化合物(VI)を水酸化ナトリウム等の塩基の存在下で環化反応に付すことにより製造することができる。

#### 【0018】第5製法

化合物(I)は、化合物(III)にハロゲン化物(VII)を反応させ四級塩とすることにより製造することができる。反応は、例えば、J. Med. Chem., 7(3), 362-364 (1964)記載の方法を適用して行うことができ、好ましくは、適当な不活性溶媒(例えばアセトニトリル等)中、反応対応量の化合物(III)及び(VII)又はいずれか一方を過剰量用い、常温乃至加温下、好ましくは溶媒の還流温度下にて行うのが有利である。

#### 【0019】その他の製造法

本発明医薬組成物の有効成分である化合物(I)は上記製法その他、種々の公知の置換基の修飾反応により製造する事も出来る。例えば、スルホニル結合を含む置換基を有する化合物は、スルフィド結合又はスルフィニル結合を有する化合物より、常法の酸化反応により製造する事が出来る。また、ピリジリ基等のN原子を含有するヘテロアリールを置換基として有する化合物のN-オキソ誘導体は、常法の酸化反応により製造する事が出来る。カルボン酸を含む置換基を有する化合物は、エステル又はアミド結合を有する化合物より、常法の加水分解反応により製造する事が出来る。アミノアルキル基を含む置換基を有する化合物は、ハロゲン置換アルキル基を有する化合物より、常法のアミノ化反応により製造する事が出来る。

#### 【0020】原料化合物の合成

化合物(I)の原料化合物の一部は新規化合物であり、

これらの化合物は公知の原料化合物と同様にして、あるいは当業者に公知の方法を用いて容易に合成できる。代表的な合成法を以下に示す。

#### 合成法1

##### 【化7】



化合物(IV)は、例えば、J. Org. Chem. USSR, 1, 147 9-85 (1965)等に記載された方法に沿って、化合物(VII)を酸ハロゲン化物や酸無水物等の反応性カルボン酸誘導体と反応させる、常法のアシル化反応により製造することができる。

#### 合成法2

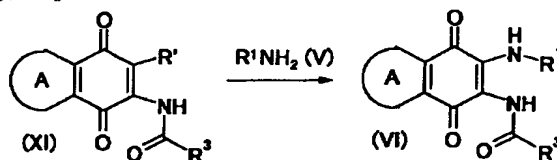
##### 【化8】



(式中、 $B^1$ は置換基を有していてもよいピリジン環を示す。以下同様。) アミノメチルピリジン誘導体(X)は、ドイツ特許第3726993号公報(1989)等に記載された方法に沿って、化合物(IX)の還元により製造することができる。

#### 合成法3

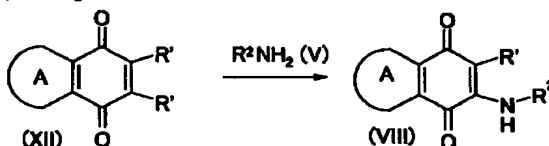
##### 【化9】



化合物(VI)は、J. Med. Chem., 39(7), 1447-1451 (1996)等に記載された方法に沿って、化合物(XI)のアミノ化により製造することができる。

#### 合成法4

##### 【化10】

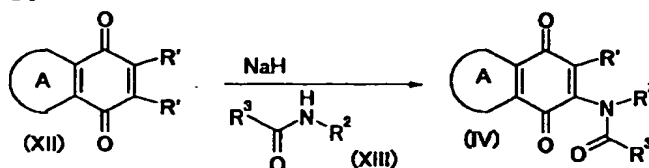


化合物(VIII)は、J. Het. Chem., 33(1), 113-117 (19

96)、Tetrahedron. Lett., 39(42), 7677-7678 (1998)  
等に記載された方法に沿って、化合物 (XII) のアミノ  
化により製造することができる。

合成法 5

【化 11】



化合物 (IV) は、化合物 (XII) のアミド化により製造  
することができる。反応は、適当な不活性溶媒（例えば  
N,N-ジメチルホルムアミド (DMF) 等）中、反応対応  
量の化合物 (XIII) を適当な無機塩基 (NaH 等) 又は  
有機塩基 (NaOMe 等) を使用して活性化した後、反  
応対応量又は過剰量の化合物 (XII) と常温乃至加温下  
にて反応させるのが有利である。このようにして製造さ  
れた化合物 (I) の単離・精製は、抽出、濃縮、留去、  
結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通  
常の化学操作を適応して行われる。各種の異性体は異性  
体間の物理化学的な性質の差を利用して常法により単離  
できる。例えば、ラセミ化合物は一般的な光学分割法に  
より【例えば、一般的な光学活性酸（酒石酸等）とのジ  
アステレオマー塩に導き、光学分割する方法等】立体的  
に純粋な異性体に導くことができる。また、ジアステレ  
オマーの混合物は、例えば分別結晶化又はクロマトグラ  
フィー等により分離できる。また、光学活性な化合物は  
適当な光学活性な原料を用いることにより製造すること  
もできる。

【0021】本発明の医薬組成物は、一般式 (I) で示  
された化合物の 1 種又は 2 種以上と、当分野において通  
常用いられている製薬学的に許容される担体（薬剤用担  
体、賦形剤等）を用いて通常使用されている方法によっ  
て調製することができる。投与は錠剤、丸剤、カプセル  
剤、顆粒剤、散剤、液剤、吸入剤等による経口投与、又  
は、静注、筋注等の注射剤、坐剤、点眼剤、眼軟膏、経  
皮用液剤、軟膏剤、経皮用貼付剤、経粘膜液剤、経粘膜  
貼付剤等による非経口投与のいずれの形態であってもよ  
い。

【0022】本発明による経口投与のための固体組成物  
としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このよ  
うな固体組成物においては、一つ又はそれ以上の活性物  
質が、少なくとも一つの不活性な賦形剤、例えば乳糖、  
マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロー  
ス、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリド  
ン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等と混合され  
る。組成物は、常法に従って、不活性な添加剤、例えば  
ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤やカルボキシメチ  
ルスターチナトリウム等の崩壊剤、溶解補助剤を含有し  
ていてもよい。錠剤又は丸剤は必要により糖衣又は胃溶  
性若しくは腸溶性コーティング剤で被膜してもよい。

【0023】経口投与のための液体組成物は、薬剤的に  
許容される乳剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシ  
ル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な溶剤、例え  
ば精製水、エタノールを含む。この組成物は不活性な溶  
剤以外に可溶化剤、湿潤剤、懸濁化剤のような補助剤、  
甘味剤、矯味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよ  
い。非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又  
は非水性の液剤、懸濁剤、乳剤を含有する。水性の溶剤  
としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩水が含まれ  
る。非水性の溶剤としては、例えばプロピレングリコー  
ル、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物  
油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート  
80（商品名）等がある。このような組成物は、さらに  
等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化  
剤、溶解補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテ  
リア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射  
によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成  
物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶  
解、懸濁して使用することもできる。

【0024】本発明医薬組成物の有効成分である化合物  
(I) の投与量は、通常、経口投与の場合、1 日の投与  
量は、体重当たり約 0.001 から 50 mg/kg、好  
ましくは 0.01 から 30 mg/kg が適当である。静  
脈投与される場合、1 日の投与量は、体重当たり約 0.  
0001 から 50 mg/kg、好ましくは、約 0.00  
1 から 10 mg/kg が適当であり、これを 1 日 1 回乃  
至複数回に分けて投与するか、持続的に点滴投与するこ  
とが好ましい。投与頻度、投与量、点滴投与時間等は、  
症状、年齢、性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜  
決定される。

【0025】

【実施例】実施例 1 癌細胞増殖阻害試験

（試験方法）細胞培養：子宮頸癌 HeLaS3 細胞またはメ  
ラノーマ A375 細胞は 10% Fetal Calf Serum (FCS) を加え  
た Dulbecco's modified eagle medium (DMEM) (GIBCO 社  
製) で培養した。その他の癌細胞（非小細胞肺癌 (EKV  
X、HOP-92、NCI-H358、A-549、NCI-H460)、乳癌 (MDA-  
MB-231、MCF7)、前立腺癌 (PC-3)、肝癌 (MIA PaCa-  
2)、大腸癌 (WiDr)、腎癌 (A-498)、皮膚癌 (SK-MEL  
-2)、膀胱癌 (UC-14) 及び繊維肉腫 (HT-1080) ) は 5%  
FCS を加えた RPMI-1640 (GIBCO 社製) で培養した。

化合物評価：子宮頸癌HeLaS3細胞またはメラノーマA375細胞はDMEM中で、その他の癌細胞はRPMI-1640中で、培養細胞用96穴プレート（IWAKI社製）に播種し、一晚培養した。翌日、ジメチルスルホキシド(DMSO)の最終濃度を0.1%で同一にして、評価化合物のDMSO溶液を種々の濃度で添加し、添加48時間後に子宮頸癌HeLaS3細胞またはメラノーマA375細胞についてはAlamar Blue(Biosource社製)による呈色反応により、その他の癌細胞についてはSulforhodamine B(Sigma社製)による呈色反応によ

り細胞増殖を評価した。

（結果）子宮頸癌HeLaS3細胞およびメラノーマA375細胞癌細胞の細胞増殖を50%阻害する試験化合物の濃度（nM）を下表に示す。本発明医薬組成物の有効成分である下表の製造例化合物は、子宮頸癌HeLaS3細胞およびメラノーマA375細胞癌細胞の増殖を良好に阻害した。

【0026】

【表1】

製造例	HeLaS3	A375	製造例	HeLaS3	A375
1	40	20	46	65	120
3	54	170	50	85	95
4	23	17	51	12	19
5	81	84	52	44	140
6	35	35	57	46	47
7	81	120	63	57	81
8	32	83	68	76	97
14	120	120	78	48	73
15	57	83	83	130	180
19	10	9.0	84	150	160
20	21	52	87	27	2.2
21	90	280	90	7.2	7.1
22	37	72	91	64	98
26	140	160	93	170	210
27	110	180	95	160	220
33	170	150	99	28	NT
35	71	180	102	16	NT
42	37	55	103	1.0	NT
43	28	48	104	58	NT

NT：未試験

【0027】また、製造例51及び53の化合物は、非小細胞肺癌（EKVX、HOP-92、NCI-H358、A-549、NCI-H460）、乳癌（MDA-MB-231、MCF7）、前立腺癌（PC-3）、膀胱癌（MIA PaCa-2）、大腸癌（WiDr）、腎癌（A-498）、30 皮膚癌（SK-MEL-2）、膀胱癌（UC-14）及び繊維肉腫（H

T-1080）に対して良好な細胞増殖阻害活性を有していた。細胞増殖を50%阻害する濃度（nM）を下表に示す。

【0028】

【表2】

癌細胞	製造例51	製造例53	癌細胞	製造例51	製造例53
EKVX	6.8	2.0	PC-3	3.6	1.8
HOP-92	18	4.8	MIA PaCa-2	40	5.4
NCI-H358	11	2.5	WiDr	44	19
A-549	24	4.2	A-498	240	21
NCI-H460	59	10	SK-MEL-2	6.4	1.4
MDA-MB-231	5.7	1.5	UC-14	260	37
MCF7	14	3.0	HT-1080	7.6	2.4

【0029】実施例2 in vivo癌増殖阻害試験

（試験方法）メラノーマであるA375細胞株の $2 \times 10^6$ 個を雄性Balb/cヌードマウスの背側部皮下に移植した。評価化合物は、腫瘍容量が50～100mm<sup>3</sup>に達した時点から2週間1日1回静脈内投与した。また、対照群には生理食塩水を静脈内投与した。腫瘍径の測定にはノギスを用い、最終投与の翌日まで経時的に測定した。腫瘍容量は以下の計算式で算出した。

腫瘍容量(mm<sup>3</sup>) =  $1/2 \times [\text{短径(mm)}]^2 \times \text{長径(mm)}$

【0030】（結果）本願の製造例4、7、22、28、51及び53の化合物は、0.3又は1mg/kgの投与において、対照群に対して50%以上の増殖抑制活性を示した。例えば、

製造例51の化合物は0.3mg/kgの投与において89%の、同じく1mg/kgの投与において103%の増殖抑制活性を示した。本願の製造例化合物のいくつかは、その他の癌細胞（前立腺癌（PC-3）又は非小細胞肺癌（NCI-H358、A-549））を移植した動物モデルにおいても同様に良好な癌増殖抑制作用を示し、例えば、A-549を移植した動物モデルにおいて、製造例53の化合物は1mg/kgの投与において対照群に対して73%（P<0.01）の増殖抑制活性を示した。また、PC-3を移植した動物モデルにおいて、先行文献Khim. -Farm. Zh., 32(6), 10-11 (1998)に開示された化合物KP-3との比較試験を同様に行った。KP-3は1mg/kg投与時全例死亡したことから、最大耐用量と予想され

る0.3mg/kgを投与した。その増殖抑制活性は16%であり有意な薬効は示さなかった。一方、本願の製造例53の化合物は2mg/kgの投与において75% (P<0.001)の有意な薬効を示した。更に、前記PC-3等移植した動物モデルを用いて本願製造例化合物を持続的に投与した試験において、試験を行ったいくつかの化合物は癌の退縮作用を示した。

#### 【0031】実施例3 マウス単回投与毒性試験

(試験方法) Balb/Cマウスに、本発明医薬組成物の有効成分である化合物を静脈内投与にて単回投与し、2週間10の観察期間中での死亡例の有無を検討した。

(結果) 製造例3、7、14、22、28、32、51、53、55、56、57、63及び68の化合物はいずれも3mg/kg単回投与において死亡例は無かった。一方、先行文献Khim. -Farm. Zh., 32(6), 10-11 (1998)に開示されたKP-1及びKP-3は3mg/kg単回投与においてそれぞれ2例中全例が死亡した。よって、本発明医薬組成物の有効成分である前記製造例の化合物は先行文献化合物に比較して毒性が低いことが示された。以上の実施例より、本発明医薬組成物の有効成分である化合物は、複数の癌種に対して良好な抗腫瘍活性を有し、しかも低毒性であることから、本発明医薬組成物は良好なプロファイルを有する癌の治療剤として有用であることが示された。

#### 【0032】

【製造例】以下、本発明医薬組成物の有効成分である化合物(1)の製造例を示す。なお、原料化合物の製造例を参考例に示す。

【0033】参考例1: 3-シアノ-2-(ジメチルアミノ)ピリジン(2.45g)のエタノール(50ml)溶液に、飽和アンモニア水(17ml)、ラネーニッケル(3.0g)を加え、一気圧の水素雰囲気下、室温にて8時間攪拌した。水素760ml吸収後、触媒をろ去した。母液を濃縮し、黄色油状の3-(アミノメチル)-2-(ジメチルアミノ)ピリジン(2.61g)を得た。

参考例2: 2-クロロ-3-[(2-メトキシエチル)アミノ]-1,4-ナフトキノン(33g)の無水酢酸(100ml)溶液に、濃硫酸数滴を加え、45℃にて1時間攪拌した。反応液にエタノール(100ml)を加え、過剰の無水酢酸をエステル化した。放冷後、酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し、残留物をジエチルエーテルより結晶化させ、黄色粉末のN-(3-クロロ-1,4-ジヒドロ-1,4-ジオキソ-2-ナフタレニル)-N-(2-メトキシエチル)アセタミド(29g)を得た。

【0034】参考例3: 2,3-ジクロロ-1,4-ジヒドロ-1,4-ジオキソナフタレン(3.0g)のベンゼン(90ml)溶液に2-(アミノメチル)ピラジン(3.2g)、ジイソプロピルエチルアミン(5.8ml)を加え、室温下にて8時間攪拌した。反応液に水を加え、析出した固体をろ去し、ろ液を酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄

後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルムにて溶出)にて精製し、茶色粉末の2-クロロ-1,4-ジヒドロ-1,4-ジオキソ-3-[(2-ピラジニルメチル)アミノ]ナフタレン(0.23g)を得た。

【0035】参考例4: 2-クロロ-1,4-ジヒドロ-3-メチルアミノ-1,4-ジオキソナフタレン(2.2g)の1,4-ジオキサン(30ml)溶液に塩化2-クロロアセチル(3.3ml)を加え、還流下にて14時間攪拌した。反応液を放冷後、溶媒を留去した。残留物にエタノールを加え、析出した固体をろ取した。得られた固体をエタノールから再結晶し、黄色粉末の2-クロロ-N-(3-クロロ-1,4-ジヒドロ-1,4-ジオキソ-2-ナフタレニル)-N-メチルアセタミド(2.6g)を得た。

参考例5: 2-オキソピペリジン(1.0g)のDMF(20ml)溶液に60%NaH(440mg)を加え、室温にて30分間攪拌した。この溶液を2,3-ジクロロ-1,4-ジヒドロ-1,4-ジオキソナフタレン(6.9g)のDMF(150ml)溶液に一気に加え、室温にて17時間攪拌した。反応液を飽和アンモニア水にかけ、析出した固体をろ去し、ろ液を酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン1:10溶液にて溶出)にて精製し、茶色粉末の2-クロロ-1,4-ジヒドロ-1,4-ジオキソ-3-(2-オキソピペリジノ)ナフタレン(0.49g)を得た。

【0036】参考例6: 4,7-ジヒドロ-4,7-ジオキソベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸メチル(2.4g)のテトラヒドロフラン(100ml)溶液に2-メトキシエチルアミン(1.6ml)を加え、室温にて27時間攪拌した。溶媒を留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルムにて溶出)にて精製し、黄色粉末の4,7-ジヒドロ-5-(2-メトキシエチル)アミノ-4,7-ジオキソベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸メチル(1.5g)を得た。

参考例7: 4,7-ジヒドロ-5-(2-メトキシエチル)アミノ-4,7-ジオキソベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸メチル(1.2g)の無水酢酸(20ml)溶液に濃硫酸5滴を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液にメタノール(20ml)を徐々に加えた後、溶媒を留去した。残留物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン1:1溶液にて溶出)にて精製し、赤褐色油状の5-[N-アセチル-N-(2-メトキシエチル)アミノ]-4,7-ジヒドロ-4,7-ジオキソベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸メチル(0.39g)を得た。

参考例8~12: 参考例1と同様にして、表3に示す参考例8~10の化合物を、参考例2と同様にして、表4に示す参考例11の化合物を、参考例4と同様にして表4に示す参考例12の化合物をそれぞれ得た。

【0037】参考例13： N-(2-オキソプロピル)フタルイミド (3.0g) のジクロロメタン(100ml) 溶液に、三臭化ブチルトリメチルアンモニウム(6.1g) を加え、還流下にて1.5時間撹拌した。放冷後、反応液に水(50ml)、飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液(100ml) を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を水洗後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去後、残留物をエタノール(100ml) に溶解し、ピリジン-3-カルボチオアミド(2.1g) を加え、還流下にて3時間撹拌した。放冷後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール50:1 溶液にて溶出) にて精製し、薄茶色粉末のN-[[2-(3-ピリジル)-4-チアゾリル]メチル]フタルイミド(3.0g) を得た (FAB-MS (M+H)<sup>+</sup> : 322)。同様にして、N-[[2-(4-ピリジル)-4-チアゾリル]メチル]フタルイミドを得た (FAB-MS (M+H)<sup>+</sup> : 322)。

【0038】参考例14： N-[[2-(3-ピリジル)-4-チアゾリル]メチル]フタルイミド(3.0g) のエタノール(150ml) 溶液に、ヒドラジン-水和物(0.48ml) を加え、還流下にて17時間撹拌した。析出した結晶をろ取、エタノールにて洗浄した。得られた粗結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール-飽和アンモニア水30:1:0.1 溶液にて溶出) にて精製し、茶色粉末の4-(アミノメチル)-2-(3-ピリジル)チアゾール (360mg) を得た (FAB-MS (M+H)<sup>+</sup> : 192)。同様にして、4-(アミノメチル)-2-(4-ピリジル)チアゾールを得た (EI-MS (M)<sup>+</sup> : 191)。

参考例15： ピリダジン-4-カルバルデヒド オキシム (0.82g) のメタノール(30ml) 溶液に、10%パラジウム炭素(1.2g) を加え、一気圧の水素雰囲気下、室温下にて40分間撹拌した。水素370ml 吸収後、触媒をろ去した。母液を濃縮し、赤紫色油状の4-(アミノメチル)ピリダジン (0.68g) を得た (FAB-MS (M+H)<sup>+</sup> : 110)。

【0039】参考例16： N-(3-クロロ-1,4-ジヒドロ-1,4-ジオキソ-2-ナフタレニル)-N-(2-メトキシエチル)アセタミド(0.5g) のベンゼン(15ml) 溶液に、ベンジルアミン(0.5ml) を加え、室温にて4時間撹拌した。反応液に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去し、残留物を酢酸エチル-ヘキサンより結晶化させ、赤色粉末のN-(3-ベンジルアミノ-1,4-ジヒドロ-1,4-ジオキソ-2-ナフタレニル)-N-(2-メトキシエチル)アセタミド(0.51g) を得た。

【0040】参考例17： N-(2-メトキシエチル)-N-[3-(3-ピリジルメチル)アミノ-1,4-ジヒドロ-1,4-ジオキソ-2-ナフタレニル]アセタミド(0.95g) のジクロロメタン(20ml) 溶液に、80% 3-クロロ過安息香酸(0.6g) を加え、室温にて18時間撹拌した。反応液に飽和炭酸水素ナ

トリウム水溶液を加え、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール-飽和アンモニア水10:1:0.1 溶液にて溶出) にて精製し、褐色アモルファス状固体の3-[[3-[N-アセチル-N-(2-メトキシエチル)]アミノ-1,4-ジヒドロ-1,4-ジオキソ-2-ナフタレニル]アミノ]メチル]ピリジン 1-オキシド(0.84g) を得た。

【0041】参考例18： 塩化1-(2-メトキシエチル)-2-メチル-3-(4-ピリジルメチル)-4,9-ジヒドロ-4,9-ジオキソ-1H-ナフト[2,3-d]イミダゾール-3-イウム塩酸塩(1.1g) のエタノール(30ml) 溶液に、1M酸化ナトリウム水溶液(5.0ml) を加え、室温にて30分間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を、水、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (フラクションA：酢酸エチル-ヘキサン1:1 溶液にて溶出、フラクションB：酢酸エチルにて溶出) にて精製した。フラクションAを、ジエチルエーテルより結晶化させ、赤色粉末のN-[3-(2-メトキシエチル)アミノ-1,4-ジヒドロ-1,4-ジオキソ-2-ナフタレニル]-N-(4-ピリジルメチル)アセタミド(0.2g) を得た。なお、フラクションBを、酢酸エチルより結晶化させ、黄色粉末(0.31g) を得たが、これは後記参考例42 記載のN-(2-メトキシエチル)-N-[3-(4-ピリジルメチル)アミノ-1,4-ジヒドロ-1,4-ジオキソ-2-ナフタレニル]アセタミドと同一化合物であった。

参考例19： 2-クロロ-N-[1,4-ジヒドロ-3-(2-メトキシエチル)アミノ-1,4-ジオキソ-2-ナフタレニル]-N-メチルアセタミド(0.5g) のテトラヒドロフラン(30ml) 溶液に2Mジメチルアミン/テトラヒドロフラン溶液(3.0ml) を加え、室温にて18時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去後、残留物をエタノールから結晶化し、褐色粉末のN-[1,4-ジヒドロ-3-(2-メトキシエチル)アミノ-1,4-ジオキソ-2-ナフタレニル]-N-メチル-2-(ジメチルアミノ)アセタミド(0.19g) を得た。

【0042】参考例20： 5-[N-アセチル-N-(2-メトキシエチル)アミノ]-4,7-ジヒドロ-4,7-ジオキソベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸メチル(0.39g) のテトラヒドロフラン(30ml) 溶液に2-メトキシエチルアミン(0.15ml) を加え、室温にて6.5時間撹拌した。溶媒を留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル50:1 溶液にて溶出) にて精製し、赤紫色油状の5-[N-アセチル-N-(2-メトキシエチル)アミノ]-4,7-ジヒドロ-6-(2-メトキシエチル)アミノ-4,7-ジオキソベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸メチル(0.39g) を得た。

参考例 21～121： 上記の参考例 16 と同様にして、後記表 6～13 に記載の参考例 21～56 及び 58～121 の化合物を、参考例 18 と同様にして後記表 8 の参考例 57 の化合物をそれぞれ得た。

【0043】製造例 1： N-[3-(2-ヒドロキシエチル)アミノ-1,4-ジヒドロ-1,4-ジオキソ-2-ナフタレニル]-N-メチルアセタミド (0.4g) をエタノール (3ml) に懸濁させた後、4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液 (3ml) を加え、45℃ にて 1 時間撹拌した。放冷後、生じた沈殿をろ取、酢酸エチルにて洗浄した。得られた固体をエタノール-酢酸エチルから再結晶し、無色粉末の塩化 1-(2-ヒドロキシエチル)-2,3-ジメチル-4,9-ジヒドロ-4,9-ジオキソ-1H-ナフト [2,3-d] イミダゾール-3-イウム (0.28g) を得た。

【0044】製造例 2： 製造例 1 と同様の方法にて、N-(2-メトキシエチル)-N-[3-[(2-メトキシ-3-ピリジル)メチル]アミノ-1,4-ジヒドロ-1,4-ジオキソ-2-ナフタレニル]アセタミド (0.49g) より、茶色粉末の塩化 1-(2-ヒドロキシ-3-ピリジル)メチル-3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジヒドロ-4,9-ジオキソ-1H-ナフト [2,3-d] イミダゾール-3-イウム (0.39g) を得た。

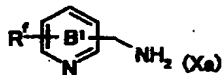
【0045】製造例 3： N-[3-[(6-クロロ-3-ピリジル)メチル]アミノ-1,4-ジヒドロ-1,4-ジオキソ-2-ナフタレニル]-N-(2-メトキシエチル)アセタミド (0.8g) のエタノール (10ml) 溶液に 4 M 塩化水素/酢酸エチル溶液 (10ml) を加え、室温にて 1 日間撹拌した。溶媒を留去後、残留物をろ取、酢酸エチルで洗浄し、薄黄色粉末の塩化

1-[(6-クロロ-3-ピリジル)メチル]-3-(2-メトキシエチル)-2-メチル-4,9-ジオキソ-4,9-ジヒドロ-1H-ナフト [2,3-d] イミダゾール-3-イウム (0.82g) を得た。

【0046】製造例 4～104： 上記の製造例 1～3 と同様にして、後記表 14～22 に記載の製造例化合物を得た。後記表 3～13 に参考例化合物の、並びに表 14～22 に製造例化合物の構造式と物理化学的性状をそれぞれ示す。表中の略号は、Ref：参考例； Ex：製造例； Sal：塩； Sy：製造法（数字は前記製造例の番号を示し、当該化合物をこの前記製造例と同様の方法により製造した事を示す。）； -：存在せず； Dat：物理化学的性状（F：FAB-MS (M)<sup>+</sup>； F<sup>-</sup>：FAB-MS (M)<sup>-</sup>； F<sup>+</sup>：FAB-MS (M+H)<sup>+</sup>； F<sup>-</sup>：FAB-MS (M-H)<sup>-</sup>； E：EI-MS (M)<sup>+</sup>； N1：<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, TMS 内部標準) の特徴的ピーク δ ppm)； i-Pr：イソプロピル； Ad：1-アダマンチル； Ac：アセチル； Bn：ベンジル； Py2：2-ピリジル； Py3：3-ピリジル； Py4：4-ピリジル； Th：2-チエニル； Fu：2-フリル； Pyr：2-ピラジニル； 5-MePyr：5-メチル-2-ピラジニル； Pym：4-ピリミジニル； Qu：3-キノリル； Dio：4-ベンゾジオキソリル； Im：4-イミダゾリル； Bim：2-ベンゾイミダゾリル； 及び In：2-インドリルをそれぞれ示す。なお、置換基の前の数字は置換位置を示し、例えば、3,4-Cl：3 位と 4 位にそれぞれ Cl が置換することを示す。

【0047】

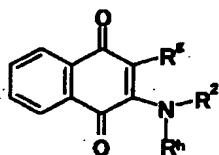
【表 3】



Ref	B <sup>1</sup>	-R <sup>1</sup>	Dat	Ref	B <sup>1</sup>	-R <sup>1</sup>	Dat
1	Py3	2-NMe <sub>2</sub>	F <sup>+</sup> : 152	9	Py4	2-NMe <sub>2</sub>	F <sup>+</sup> : 152
8	Py3	6-NMe <sub>2</sub>	F <sup>+</sup> : 152	10	Py3	2-OMe	E: 138

【0048】

【表 4】



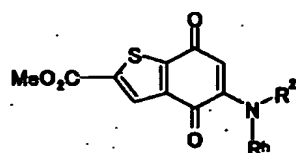
(IVa) or (VIa) or (VIIIa)

Ref	-R <sup>a</sup>	-R <sup>b</sup>	R <sup>c</sup>	Dat
2	-Cl	-Ac	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	N1: 1.88(3H,s), 2.99(3H,s), 3.3-3.9(4H,m), 7.9-8.2(4H,m)
3	-Cl	-H	-CH <sub>2</sub> Pyr	F <sup>-</sup> : 299
4	-Cl	-COCH <sub>2</sub> Cl	-Me	F: 298
5	-Cl	-COCH <sub>2</sub> Cl	-CO(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	F <sup>+</sup> : 290
11	-Cl	-Ac	-CH <sub>2</sub> Pyr	F <sup>-</sup> : 341
12	-Cl	-COCH <sub>2</sub> OMe	-Me	F <sup>+</sup> : 284

【0049】

【表 5】



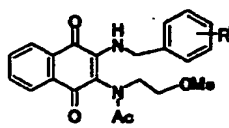


(IVb) or (VIIIb)

【0050】

【表6】

Ref	R <sup>b</sup>	R <sup>2</sup>	Dat
6	-H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	F+: 298
7	-Ac	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	F+: 338

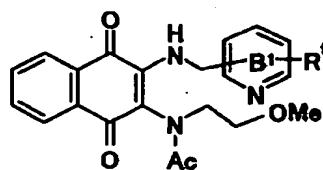


(IIc)

Ref	-R <sup>1</sup>	Dat
16	-H	F+: 379 N1: 1.34(3H,br), 3.08(3H,s), 3.1-3.8(4H,m), 4.5-4.8(2H,m), 7.2-7.4(5H,m), 7.77(1H,d), 7.85(1H,d), 7.93(1H,br), 7.98(1H,d), 8.03(1H,d)
21	2-Cl	F+: 413
22	3-Cl	F+: 413
23	4-Cl	F+: 413 N1: 1.38(3H,br), 3.08(3H,s), 3.1-3.4(2H,m), 3.4-3.5(1H,m), 3.6-3.9(1H,m), 4.5-4.8(2H,m), 7.27(2H,d), 7.38(2H,d), 7.7-8.1(4H,m)
24	3,4-Cl	F: 447
25	2-OMe	F+: 409
26	3-OMe	F+: 409
27	4-OMe	F+: 409
28	4-Ph	F+: 455
29	2-CN	F+: 404
30	3-CN	F+: 404
31	4-CN	F+: 404
32	4-SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	F+: 458
33	4-CF <sub>3</sub>	F+: 447
34	4-F	F+: 387 N1: 1.40(3H,br), 3.08(3H,s), 3.1-3.6(3H,m), 3.79(1H,br), 4.5-4.8(2H,m), 7.1-7.2(2H,m), 7.2-7.5(2H,m), 7.7-8.2(4H,m)
35	4-Br	F+: 457, 459
36	3-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	F+: 408
37	4-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	F: 407
38	3-NO <sub>2</sub>	F+: 424
39	4-NO <sub>2</sub>	F+: 424 N1: 1.38(3H,br), 3.07(3H,s), 3.1-3.6(3H,m), 3.6-3.9(1H,m), 4.6-5.0(2H,m), 7.54(2H,d), 7.7-8.2(6H,m), 8.19(2H,d)

【0051】

【表7】

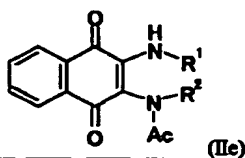


(IIId)

Ref	B¹	-R¹	Dat
17	Py3	1-oxide	F+: 398
40	Py3	-H	F+: 380 N1: 1.40(3H,s), 3.08(3H,s), 3.1-3.8(4H,m), 4.6-4.8(2H,m), 7.34(1H,dd), 7.6-8.1(6H,m), 8.4-8.5(2H,m)
41	Py2	-H	F+: 380 N1: 1.62(3H,s), 3.06(3H,s), 3.2-3.9(4H,m), 4.5-5.0(4H,m), 7.2-7.5(2H,m), 7.7-8.2(6H,m), 8.54(1H,d)
42	Py4	-H	F+: 380 N1: 1.38(1H,br), 3.07(3H,s), 3.1-3.8(4H,m), 4.6-4.8(2H,m), 7.28(2H,d), 7.77(1H,dt), 7.85(1H,dt), 7.95(1H,d), 8.01(1H,d), 8.48(2H,d)
43	Py3	2-Cl	F+: 414 N1: 1.49(3H,s), 3.07(3H,s), 3.1-3.4(2H,m), 3.4-3.8(1H,m), 3.6-3.8(1H,m), 4.6-4.8(2H,m), 7.3-7.5(1H,m), 7.7-8.2(6H,m)
44	Py3	6-Cl	F+: 414 N1: 1.47(3H,br), 3.07(3H,s), 3.1-3.8(3H,m), 3.6-4.0(1H,m), 4.6-4.9(2H,m), 7.48(1H,d), 7.6-8.1(6H,m), 8.34(1H,d)
45	Py3	2-OMe	F+: 410
46	Py3	6-OMe	F+: 410 N1: 1.49(3H,s), 3.07(3H,s), 3.1-3.5(3H,m), 3.6-3.9(4H,m), 4.5-4.8(2H,m), 6.79(1H,d), 7.5-7.7(1H,m), 7.7-8.2(5H,m)
47	Py3	2-NMe₂	F+: 423
48	Py3	6-NMe₂	F+: 423
49	Py3	5-Me	F+: 394
50	Py3	6-Me	F: 393
51	Py3	6-CF₃	F+: 448
52	Py4	2-Cl	F+: 414 N1: 1.48(3H,br), 3.09(3H,s), 3.1-3.6(3H,m), 3.6-3.9(1H,m), 4.5-5.0(2H,m), 7.33(1H,d), 7.45(1H,s), 7.6-8.2(5H,m), 8.34(1H,d)
53	Py4	2-NMe₂	F+: 423
54	Py4	2-OMe	F+: 410

【0052】

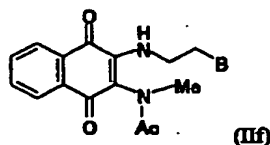
【表8】



Ref	-R <sup>1</sup>	-R <sup>2</sup>	Det
18	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-CH <sub>2</sub> (Py4)	F+: 380 N1: 1.18(3H,s), 3.26(3H,s), 3.47(4H,br), 4.27(1H,d), 4.81(1H,d), 7.10(1H,br), 7.35(2H,d), 7.74(1H,d), 7.82(1H,d), 7.92(1H,d), 7.98(1H,d), 8.41(2H,d)
55	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	N1: 1.83(3H,s), 3.0-3.8(14H,m), 6.9-7.1(1H,m), 7.7-7.9(2H,m), 7.9-8.1(2H,m)
56	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-Bn	N1: 1.88(3H,s), 3.23(3H,s), 3.3-3.5(4H,m), 4.4-4.7(2H,m), 6.91(1H,br), 7.1-7.4(5H,m), 7.6-8.1(4H,m)
57	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-CH <sub>2</sub> (Py3)	F+: 380 N1: 1.87(3H,s), 3.25(3H,s), 3.4-3.6(4H,m), 4.31(1H,d), 4.81(1H,d), 7.08(1H,br), 7.23(1H,d), 7.6-7.8(2H,m), 7.81(1H,d), 7.88(1H,d), 7.98(1H,d), 8.37(1H,d), 8.45(1H,s)
58	-CH <sub>2</sub> (Py4)	-Bn	F+: 412
59	-CH <sub>2</sub> (Py3)	-Bn	F+: 412
60	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Ph	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	F+: 393
61	-CH <sub>2</sub> Th	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	F+: 387
62	-CH <sub>2</sub> Fu	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	F+: 389
63	-CH <sub>2</sub> Pyr	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	F+: 381 N1: 1.60(3H,s), 3.07(3H,s), 3.2-3.8(4H,m), 4.5-5.3(2H,m), 7.5-8.2(5H,m), 8.5-8.8(3H,m)
64	-CH <sub>2</sub> Qu	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	F+: 430
65	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (Py2)	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	F+: 394
66	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (Py3)	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	E: 393
67	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> (Py4)	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	F+: 394
68	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> In	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	F+: 432
69	-CH <sub>2</sub> Dio	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	F+: 423
70	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Im	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	F+: 397
71	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> Im	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	F+: 383
72	-CH <sub>2</sub> 8Im	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	F+: 419
73	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	F+: 376
74	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	F+: 374
75	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	F+: 420

【0053】

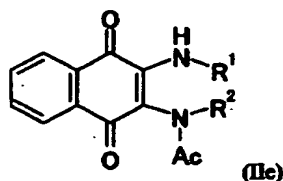
【表9】



Ref	-B	Dat
76	-OMe	F+: 303 N1: 1.83(3H,s), 2.92(3H,s), 3.28(3H,s), 3.4-3.7(4H,m), 7.11(1H,br), 7.7-7.9(2H,m), 7.9-8.1(2H,m)
77	-OPh	N1: 1.83(3H,s), 2.93(3H,s), 3.6-3.9(2H,m), 4.21(2H,t), 6.8-7.1(3H,m), 7.2-7.5(3H,m), 7.7-7.9(2H,m), 7.9-8.1(2H,m)
78	-OBn	N1: 2.89(3H,s), 3.90(2H,t), 4.19(3H,s), 4.45(2H,s), 4.89(2H,t), 7.1-7.5(5H,m), 7.9-8.1(2H,m), 8.1-8.3(2H,m)
79	-NMe <sub>2</sub>	F+: 316 N1: 1.83(3H,s), 2.18(6H,s), 2.4-2.6(2H,m), 2.94(3H,s), 3.2-3.5(2H,m), 7.14(1H,t), 7.7-7.9(2H,m), 7.9-8.1(2H,m)
80	-OEt	F+: 317 N1: 1.10(3H,t), 1.82(3H,s), 2.92(3H,s), 3.3-3.7(6H,m), 7.08(1H,br), 7.7-7.9(2H,m), 7.9-8.1(2H,m)
81	-OPr	F+: 331 N1: 0.85(3H,t), 1.4-1.6(2H,m), 1.83(3H,s), 2.92(3H,s), 3.37(2H,t), 3.4-3.7(4H,m), 7.08(1H,br), 7.7-7.9(2H,m), 7.9-8.1(2H,m)
82	-O(i-Pr)	F+: 331 N1: 1.07(6H,d), 1.82(3H,s), 2.92(3H,s), 3.4-3.7(5H,m), 7.08(1H,br), 7.7-7.9(2H,m), 7.9-8.1(2H,m)
83	-OCH <sub>2</sub> (Py3)	F+: 413 N1: 1.79(3H,s), 2.90(3H,s), 3.5-3.8(4H,m), 4.55(2H,s), 7.1-7.3(1H,m), 7.2-7.5(1H,m), 7.7-7.9(3H,m), 7.9-8.1(2H,m), 8.4-8.6(2H,m)
84	-NEt <sub>2</sub>	F+: 344
85	-N(i-Pr) <sub>2</sub>	F+: 372
86	-NHAc	F+: 330 N1: 1.81(6H,s), 2.90(3H,s), 3.2-3.7(4H,m), 7.38(1H,br), 7.7-8.2(5H,m)
87	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> OMe	F+: 347

【0054】

30 【表10】



Ref	-R <sup>1</sup>	-R <sup>2</sup>	Dat
88	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OMe	-Me	N1: 1.7-2.0(5H,m), 2.92(3H,s), 3.25(3H,s), 3.3-3.6(4H,m), 7.2-7.5(1H,m), 7.6-8.2(4H,m)
89	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NMe <sub>2</sub>	-Me	F+: 330
90	-CH <sub>2</sub> (Py2)	-Me	F+: 336 N1: 1.5-2.2(3H,m), 2.7-3.0(3H,m), 4.5-5.0(2H,m), 7.2-7.5(2H,m), 7.6-8.3(6H,m), 8.4-8.7(1H,m)
91	-CH <sub>2</sub> (Py3)	-Me	F+: 336
92	-CH <sub>2</sub> (Py4)	-Me	F+: 336
93	-CH(Me)Ph	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	F+: 375
94	-CH <sub>2</sub> Pym	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	F+: 381 N1: 1.61(3H,s), 3.08(3H,s), 3.2-3.9(4H,m), 4.6-5.0(2H,m), 7.4-7.6(1H,m), 7.7-8.1(5H,m), 8.75(1H,d), 9.12(1H,d)
95	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-CH <sub>2</sub> Pyr	F+: 381 N1: 1.88(3H,s), 3.28(3H,s), 3.4-3.9(4H,m), 4.3-5.3(2H,m), 7.6-8.1(5H,m), 8.3-8.6(2H,m), 8.78(1H,d)
96	-CH <sub>2</sub> (5-MePyr)	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	F+: 395 N1: 1.61(3H,s), 2.47(3H,s), 3.07(3H,s), 3.2-3.8(4H,m), 4.6-5.0(2H,m), 7.7-8.1(5H,m), 8.4-8.6(2H,m)

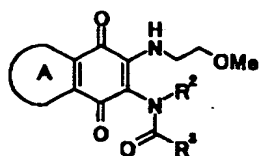
【0055】

【表11】

Ref	-R <sup>1</sup>	-R <sup>2</sup>	Dat
97	-CH <sub>2</sub> Pyr	-CH <sub>2</sub> Pyr	F+: 415 N1: 1.72(3H,s), 4.3-5.3(4H,m), 7.6-8.1(4H,m), 8.2-8.7(5H,m), 8.69(1H,s), 8.79(1H,s)
98	-CH <sub>2</sub> (Py4)	-CH <sub>2</sub> Pyr	F+: 414 N1: 1.58(3H,br), 4.2-5.1(4H,m), 7.29(2H,d), 7.6-8.1(4H,m), 8.28(1H,s), 8.3-8.7(4H,m), 8.78(1H,d)
99	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>17</sub> Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	F+: 541
100	-CH <sub>2</sub> Ad	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	F: 437
101	-CH <sub>2</sub> CHPh <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	F: 489
102	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	F: 391 N1: 1.84(3H,s), 3.0-3.9(18H,m), 6.8-7.2(1H,m), 7.7-7.9(2H,m), 7.9-8.1(2H,m)
103	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	F: 435
104	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(4-BnO-Ph)	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	F: 515

【0056】

【表12】

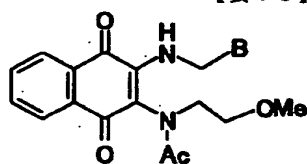


(IIg)

Ref	A	-R <sup>2</sup>	-R <sup>3</sup>	Dat
19		-Me	-CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	F+: 346
20		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-Me	F+: 411
105		-Me	-CH <sub>2</sub> Cl	F+: 337
106		-Me	-CH <sub>2</sub> OMe	F+ 333
107		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>		F+: 329

【0057】

【表13】

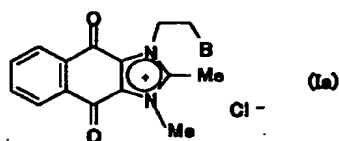


(IIh)

Ref	-B	Dat	Ref	-B	Dat
108		F+: 381	115		F+: 463
109		F+: 386	116		F+: 463
110		F+: 399	117		F+: 386
111		F+: 398	118		F+: 428
112		F+: 423	119		F+: 447
113		F+: 461	120		F+: 381
114		F+: 381	121		F+: 430

【0058】

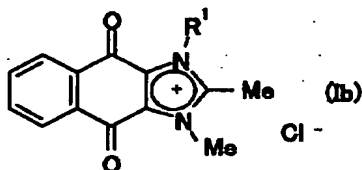
【表14】



Ex	-B	Sal	Sy	Dat
1	-OH	-	-	F: 270 N1: 2.90(3H,s), 3.8(2H,br), 4.17(3H,s), 4.74(2H,t), 7.9-8.2(4H,m)
4	-OMe	-	1	F: 285 N1: 2.89(3H,s), 3.25(3H,s), 3.77(2H,t), 4.20(3H,s), 4.8-5.0(2H,m), 7.9-8.3(4H,m)
5	-OPh	-	1	F: 348 N1: 3.01(3H,s), 4.21(3H,s), 4.43(2H,t), 5.13(2H,t), 6.8-7.0(3H,m), 7.2-7.4(2H,m), 7.9-8.1(2H,m), 8.1-8.3(2H,m)
6	-OBn	-	1	F: 360 N1: 2.89(3H,s), 3.90(2H,t), 4.19(3H,s), 4.45(2H,s), 4.89(2H,t), 7.1-7.5(5H,m), 7.9-8.1(2H,m), 8.1-8.3(2H,m)
7	-NMe <sub>2</sub>	HCl	1	F: 298 N1: 2.8-3.0(6H,m), 3.02(3H,s), 3.5-3.8(2H,m), 4.16(3H,s), 5.0-5.2(2H,m), 7.9-8.1(2H,m), 8.1-8.3(2H,m), 11.2-11.5(1H,br)
8	-OEt	-	1	F: 299 N1: 1.08(3H,t), 2.89(3H,s), 3.44(2H,q), 3.80(2H,t), 4.20(3H,s), 4.86(2H,t), 7.9-8.1(2H,m), 8.1-8.3(2H,m)
9	-OPr	-	1	F: 313 N1: 0.80(3H,t), 1.3-1.6(2H,m), 2.90(3H,s), 3.35(2H,t), 3.80(2H,t), 4.20(3H,s), 4.87(2H,t), 7.9-8.1(2H,m), 8.1-8.3(2H,m)
10	-O(i-Pr)	-	1	F: 313 N1: 1.02(6H,d), 2.89(3H,s), 3.4-3.7(1H,m), 3.79(2H,t), 4.21(3H,s), 4.83(2H,t), 7.9-8.1(2H,m), 8.1-8.3(2H,m)
11	-OCH <sub>2</sub> (Py3)	HCl	1	F: 362 N1: 2.90(3H,s), 3.98(2H,t), 4.21(3H,s), 4.68(2H,s), 4.95(2H,t), 7.8-8.1(3H,m), 8.1-8.4(3H,m), 8.6-8.8(2H,m)
12	-NEt <sub>3</sub>	HCl	1	E: 328
13	-N(i-Pr) <sub>2</sub>	HCl	1	E: 354

【0059】

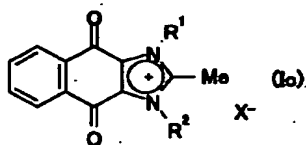
【表15】



Ex	-R'	Sal	Sy	Dat
14	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NHAc	-	1	F: 312 N1: 1.76(3H,s), 2.88(3H,s), 3.4-3.7(2H,m), 4.18(3H,s), 4.69(2H,t), 7.9-8.1(2H,m), 8.1-8.3(2H,m), 8.34(1H,t)
15	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> OMe	-	1	F: 299 N1: 2.0-2.2(2H,m), 2.88(3H,s), 3.24(3H,s), 3.42(2H,t), 4.18(3H,s), 4.69(2H,t), 7.9-8.1(2H,m), 8.1-8.3(2H,m)
16	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> NMe <sub>2</sub>	HCl	1	F: 312
17	-CH <sub>2</sub> (Py2)	HCl	1	F: 318 N1: 2.96(3H,s), 4.25(3H,s), 6.14(2H,s), 7.3-7.6(1H,m), 7.72(1H,d), 7.8-8.3(5H,m), 8.53(1H,d)
18	-CH <sub>2</sub> (Py3)	HCl	1	F: 318
19	-CH <sub>2</sub> (Py4)	HCl	1	F: 318
20	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-	1	F: 329

【0060】

【表16】

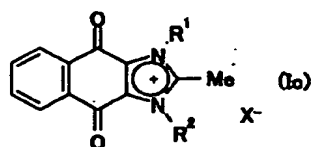


Ex	-R¹	-R²	X	Sal	Sy	Det
21	-Bn	-(CH₂)₂OH	Cl	-	1	F: 348 N1: 2.88(3H,s), 3.88(2H,t), 4.76(2H,t), 6.02(2H,s), 7.3-7.5(5H,m), 7.9-8.3(4H,m)
22	-(CH₂)₂OMe	-(CH₂)₂OMe	Cl	-	1	F: 328 N1: 2.89(3H,s), 3.24(6H,s), 3.78(4H,t), 4.87(4H,t), 7.9-8.1(2H,m), 8.1-8.3(2H,m)
23	-CH₂(Py4)	-Bn	Cl	HCl	1	F: 394
24	-CH₂(Py3)	-Bn	Cl	HCl	1	F: 394
25	-(CH₂)₂Ph	-(CH₂)₂OMe	Cl	-	1	F: 375
26	-CH₂Th	-(CH₂)₂OMe	Cl	-	1	F: 367
27	-CH₂Fu	-(CH₂)₂OMe	Cl	-	1	F: 351
28	-CH₂Pyr	-(CH₂)₂OMe	Cl	-	1	F: 383 N1: 2.8-3.2(8H,m), 3.84(2H,t), 4.92(2H,t), 6.18(2H,s), 7.8-8.0(2H,m), 8.0-8.2(2H,m), 8.52(1H,dd), 8.62(1H,d), 8.92(1H,d)
29	-CH₂Qu	-(CH₂)₂OMe	Cl	HCl	1	F: 412
30	-(CH₂)₂(Py2)	-(CH₂)₂OMe	Cl	HCl	1	F: 376
31	-(CH₂)₂(Py3)	-(CH₂)₂OMe	Cl	HCl	1	F: 376
32	-(CH₂)₂(Py4)	-(CH₂)₂OMe	Cl	HCl	1	F: 376
33	-(CH₂)₂In	-(CH₂)₂OMe	Cl	-	1	F: 414
34	-CH₂Dio	-(CH₂)₂OMe	Cl	-	1	F: 405
35	-(CH₂)₂Im	-(CH₂)₂OMe	Cl	HCl	1	F: 379 N1: 2.3-2.6(2H,m), 2.88(3H,s), 3.27(3H,s), 3.78(2H,t), 4.45(2H,t), 4.76(2H,t), 4.86(2H,t), 7.73(1H,d), 7.85(1H,d), 7.9-8.1(2H,m), 8.1-8.3(2H,m), 8.40(1H,s), 15.14(1H,br)
36	-(CH₂)₂Im	-(CH₂)₂OMe	Cl	HCl	1	F: 365 N1: 2.71(3H,s), 3.26(3H,s), 3.34(2H,t), 3.79(2H,t), 4.81(2H,t), 5.00(2H,t), 7.50(1H,s), 7.9-8.1(2H,m), 8.1-8.3(2H,m), 9.04(1H,s), 14.76(1H,br), 15.49(1H,br)
37	-CH₂Bim	-(CH₂)₂OMe	Cl	HCl	1	F: 401

【0061】

【表17】

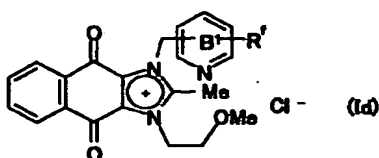




Ex	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	X	Sal	Sy	Dat
38	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	Cl	HCl	1	F: 358
39	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	Cl	HCl	1	F: 358
40	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	Cl	HCl	1	F: 402
41	-CH(Me)Ph	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	Cl	-	1	F: 375
42	-CH <sub>2</sub> (5-MePyr)	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	Cl	-	1	F: 377 N1: 2.99(3H,s), 3.27(3H,s), 3.82(2H,t), 4.92(2H,t), 6.13(2H,s), 7.9-8.1(2H,m), 8.1-8.3(2H,m), 8.4-8.5(1H,m), 8.7-8.8(1H,m)
43	-CH <sub>2</sub> Pyr	-CH <sub>2</sub> Pyr	Cl	-	1	F: 397 N1: 3.09(3H,br), 6.24(4H,br), 7.7-8.3(4H,m), 8.5-8.8(4H,m), 9.00(2H,d)
44	-CH <sub>2</sub> (Py4)	-CH <sub>2</sub> Pyr	Cl	-	1	F: 398 N1: 2.96(3H,s), 6.11(2H,s), 6.20(2H,s), 7.3-7.5(2H,m), 7.8-8.1(2H,m), 8.0-8.2(2H,m), 8.5-8.8(4H,m), 9.01(1H,d)
45	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>11</sub> Me	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	Cl	-	1	F: 523
46	-CH <sub>2</sub> Ad	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	Cl	-	1	F: 421
47	-CH <sub>2</sub> CHPh <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	Cl	-	1	F: 451
48	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	Cl	-	1	F: 373 N1: 2.91(3H,s), 3.15(3H,s), 3.24(3H,s), 3.3-3.4(2H,m), 3.4-3.6(2H,m), 3.78(2H,d), 3.87(2H,t), 4.7-5.0(4H,m), 7.9-8.1(2H,m), 8.1-8.3(2H,m)
49	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	Cl	-	1	F: 417
50	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(4-BnO-Ph)	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	Cl	-	1	F: 497

【0062】

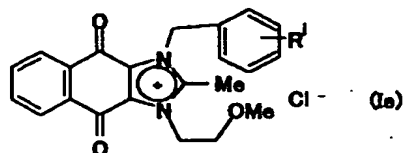
【表18】



Ex	B'	-R'	Sol	Sy	Det
2	Py3	2-OH	-	-	F: 378
3	Py3	6-Cl	-	-	F: 398 N1: 2.91(3H,s), 3.25(3H,s), 3.79(2H,t), 4.88(2H,t), 6.05(2H,s), 7.59(1H,d), 7.87(1H,dd), 7.9-8.1(2H,m), 8.1-8.3(2H,m), 8.45(1H,d)
51	Py3	H	HCl	1	F: 362 N1: 2.93(3H,s), 3.28(3H,s), 3.80(2H,t), 4.88(2H,t), 6.16(2H,s), 7.8-8.3(6H,m), 8.7-8.9(2H,m)
52	Py2	H	HCl	1	F: 362 N1: 2.98(3H,s), 3.28(3H,s), 3.84(2H,t), 4.93(2H,t), 6.17(2H,s), 7.3-7.6(1H,m), 7.71(1H,d), 7.8-8.4(6H,m), 8.52(1H,d)
53	Py4	H	HCl	1	F: 362 N1: 2.92(3H,s), 3.28(3H,s), 3.83(2H,t), 4.92(2H,t), 6.35(2H,s), 7.9-8.3(6H,m), 8.88(2H,d)
54	Py3	1-oxide	HCl	1	F: 378
55	Py3	2-Cl	HCl	1	F: 398 N1: 2.92(3H,s), 3.28(3H,s), 3.84(2H,t), 4.93(2H,t), 6.03(2H,s), 7.3-7.6(2H,m), 7.9-8.0(2H,m), 8.0-8.3(2H,m), 8.42(1H,dd)
56	Py4	2-OH	-	2	F: 378 N1: 2.84(3H,s), 3.26(3H,s), 3.81(2H,t), 4.88(2H,t), 5.84(2H,s), 5.98(1H,s), 8.22(1H,dd), 7.44(1H,d), 7.9-8.1(2H,m), 8.1-8.3(2H,m)
57	Py3	6-OMe	HCl	1	F: 392 N1: 2.92(3H,s), 3.24(3H,s), 3.7-4.0(5H,m), 4.6-5.5(2H,m), 5.97(2H,s), 6.87(1H,d), 7.75(1H,d), 7.9-8.1(2H,m), 8.1-8.4(3H,m)
58	Py3	2-NMe <sub>2</sub>	HCl	1	F: 405
59	Py3	6-NMe <sub>2</sub>	HCl	1	F: 405
60	Py3	5-Me	HCl	1	F: 378
61	Py3	6-Me	HCl	1	F: 378
62	Py3	6-CF <sub>3</sub>	HCl	1	F: 430
63	Py4	2-Cl	HCl	1	F: 398 N1: 2.87(3H,s), 3.27(3H,s), 3.81(2H,t), 4.90(2H,t), 6.08(2H,s), 7.3-7.5(3H,m), 7.8-8.4(4H,m), 8.45(1H,d)
64	Py4	2-NMe <sub>2</sub>	HCl	1	F: 405

【0063】

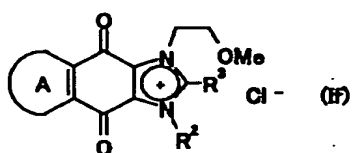
【表19】



Ex	-R <sup>1</sup>	Sal	Sy	Dat
65	H	-	1	F: 361 N1: 2.85(3H,s), 3.24(3H,s), 3.80(2H,t), 4.88(2H,t), 6.05(3H,s), 7.2-7.5(5H,m), 7.9-8.3(4H,m)
66	2-Cl	-	1	F: 395
67	3-Cl	-	1	F: 395
68	4-Cl	-	1	F: 395 N1: 2.85(3H,s), 3.24(3H,s), 3.79(2H,t), 4.88(2H,t), 6.02(2H,s), 7.34(2H,d), 7.48(2H,d), 7.9-8.1(2H,m), 8.1-8.3(2H,m)
69	3,4-Cl	-	1	F+: 431
70	2-OMe	-	1	F: 391
71	3-OMe	-	1	F: 391
72	4-OMe	-	1	F: 391
73	4-Ph	-	1	F: 437
74	3-CN	-	1	F: 388
75	4-CN	-	1	F: 388
76	4-SO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	-	1	F: 440
77	4-CF <sub>3</sub>	-	1	F: 429
78	4-F	-	1	F: 379 N1: 2.87(3H,s), 3.24(3H,s), 3.79(2H,t), 4.87(2H,t), 6.03(2H,s), 7.1-7.6(4H,m), 7.9-8.1(2H,m), 8.1- 8.3(2H,m)
79	4-Br	-	1	F: 439, 441
80	3-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	HCl	1	F: 390
81	4-CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	HCl	1	F: 390
82	3-NO <sub>2</sub>	-	1	F: 408
83	4-NO <sub>2</sub>	-	1	F: 408 N1: 2.87(3H,s), 3.26(3H,s), 3.81(2H,t), 4.89(2H,t), 6.18(2H,s), 7.61(2H,d), 7.9-8.4(6H,m)

【0064】

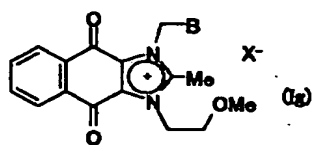
【表20】



Ex	A	-R <sup>2</sup>	-R <sup>3</sup>	Sal	Sy	Dat
84		-Me	-CH <sub>2</sub> OMe	-	1	F: 315
85		-Me	-CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	HCl	1	F: 328
86		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		-	1	F: 311
87		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-Me	-	1	F: 374 N1: 2.90(3H,s), 3.72(2H,t), 3.77(2H,t), 4.81(2H,t), 4. 87(2H,t), 8.1-8.5(3H,m)
88		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-Me	HCl	1	F: 330
89		-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OMe	-Me	-	1	F: 393

【0065】

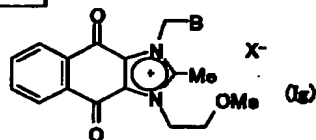
【表21】



【0066】

【表22】

Ex	-B	X	Sal	Sy	Dat
90		Cl	-	1	F: 363
91		Cl	-	1	F: 368
92		Cl	HCl	1	F: 382
93		Cl	-	1	F: 380
94		Cl	HCl	1	F: 405
95		Cl	-	1	F: 444
96		Cl	HCl	1	F: 363
97		Cl	HCl	1	F: 445
98		Cl	HCl	1	F: 445
99		Cl	-	1	F: 368
100		Cl	HCl	1	F: 412



Ex	-B	X	Sal	Sy	Dat
101		Cl	-	1	F: 429
102		Cl	-	1	F: 368 N1: 3.01(3H,s), 3.24(3H,s), 3.78(2H,t), 4.84(2H,t), 6.25(2H,s), 7.9-8.1(2H,m), 8.12(1H,s), 8.1-8.3(2H,m), 9.18(1H,s)
103		Br	-	1	F: 363 N1: 2.94(3H,s), 3.28(3H,s), 3.84(2H,t), 4.93(2H,t), 6.15(2H,s), 7.78(1H,dd), 7.9-8.0 (2H,m), 8.0-8.2(1H,m), 8.2-8.3(1H,m), 8.91(1H,d), 9.09(1H,d)
104		Cl	HCl	1	F: 412

【0067】

【発明の効果】本発明医薬組成物は、良好な癌細胞増殖抑制作用、更には癌退縮作用をも有し、しかも低毒性で

安全域の広い抗癌剤として有用である。従って、本発明医薬組成物は、癌、好ましくは全ての固形癌及びリンパ腫、特に、皮膚癌、膀胱癌、乳癌、子宮癌、卵巣癌、

前立腺癌、肺癌、大腸癌、膀胱癌、腎癌、胃癌などの腫瘍の増殖抑制作用を有し、これらの治療に有用である。殊に、癌細胞増殖阻害試験及びマウス担癌モデルを用いた

in vivo癌増殖阻害試験において、複数の癌種に対して既存抗癌剤を上回る良好な抗腫瘍活性を有しており、既存抗癌剤耐性を示す癌種の治療剤として期待される。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 7	識別記号	F I	タームコード (参考)
A 6 1 K 31/4439		A 6 1 K 31/4439	
31/4709		31/4709	
31/497		31/497	
31/501		31/501	
31/506		31/506	
A 6 1 P 35/00		A 6 1 P 35/00	
43/00	1 2 3	43/00	1 2 3
C 0 7 D 235/08		C 0 7 D 235/08	
401/06		401/06	
401/12		401/12	
403/06		403/06	
405/06		405/06	
409/06		409/06	
413/06		413/06	
417/06		417/06	
417/14		417/14	
471/04	1 0 5	471/04	1 0 5 P
	1 0 8		1 0 8 A
495/04		495/04	
(72) 発明者 豊島 啓		F ターム (参考)	4C063 AA01 AA03 BB01 BB03 BB08
東京都板橋区蓮根 3-17-1 山之内製薬 30			CC26 CC28 CC29 CC34 CC51
株式会社内			CC58 CC62 CC75 CC81 CC92
(72) 発明者 中原 崇人			DD06 DD12 DD14 DD26 EE01
茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株		4C065	AA03 AA04 AA19 BB06 CC01
式会社内			DD02 DD03 EE02 HH01 JJ01
(72) 発明者 竹内 雅博			KK06 KK09 LL01 PP01
茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株		4C071	AA01 AA08 BB01 BB05 CC02
式会社内			CC21 EE13 FF04 GG03 HH28
(72) 発明者 岡田 稔			LL01
茨城県つくば市御幸が丘21 山之内製薬株		4C086	AA01 AA02 BC39 BC41 BC42
式会社内	40		BC48 BC67 BC71 BC82 CB05
			CB27 GA02 GA04 GA07 GA08
			GA09 GA10 MA01 MA04 NA14
			NA15 ZB26